Aus der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DES EXTRAKORPORALEN KREISLAUFS

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS GERINNUNGS- UND FIBRINOLYSE-SYSTEM, DIE ZWEIWERTIGEN ELEKTROLYTE, DIE KETON-KÖRPER UND LACTAT WÄHREND DES CARDIO-PULMONALEN BY-PASS IN DER HERZCHIRURGIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
DIETRICH GULBA
aus Mosbach

1984

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DES EXTRAKORPORALEN KREISLAUFS

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS GERINNUNGS- UND FIBRINOLYSE-SYSTEM, DIE ZWEIWERTIGEN ELEKTROLYTE, DIE KETON-KÖRPER UND LACTAT WÄHREND DES CARDIO-PULMONALEN BY-PASS IN DER HERZCHIRURGIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
DIETRICH GULBA
aus Mosbach

1984

Dekan: Prof. Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Heller
2. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister

Meinem Lehrer,
der in mir die Begeisterung für die Wissenschaft weckte
und mich stetig, selbstlos förderte

Prof. Dr. Wolfgang Heller

in Dankbarkeit.

ABSTRACT

Dietrich Gulba

ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DES EXTRAKORPORALEN KREISLAUFS
Untersuchungen über das Gerinnungs- und Fibrinolysesystem, die zweiwertigen Elektrolyte, die Ketonkörper und das Lactat während des cardio-pulmonalen Bypass in der Herzchirurgie

Zur Untersuchung der Pathobiochemie der Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurden Veränderungen des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems, der Spiegel zweiwertiger Elektrolyte, der Ketonkörper und des Lactats während des extracorporalen Kreislaufs bestimmt und analysiert.
Es kann eine diffuse Aktivierung der Gerinnung und eine massive Aktivierung der Fibrinolyse festgestellt werden. FDP (Fibrinogen-Spaltprodukte) ließen sich allerdings in den untersuchten Plasmen nicht nachweisen. Dies wurde nicht weiter untersucht. Diese Ergebnisse sind laborchemisches Substrat des durch die HLM klinisch induzierten und aufrecht erhaltenen kompensierten Schockgeschehens.
Ein Abfall des Fibronectinspiegels spricht für die Einbeziehung dieses Proteins in die Gerinnung. Hierzu wird folgender Mechanismus vorgeschlagen: Bei der Bildung von Fibronectin-Kryopräzipitaten wird das lösliche Fibrin seiner Lösungsvermittler (Fibrinogen) beraubt und fällt daher aus. Inwieweit dieser in vitro beobachtbare Vorgang bei der Behandlung mit der HLM (Herz-Lungen-Maschine) tatsächlich von Bedeutung ist, bleibt ungeklärt.
Ein "Heparineffekt", durch den Praekallikrein im Plasma maskiert wird, verhindert eine Aussage über das Praekallikrein-Kallikrein--System. Dieser "Heparineffekt" läßt einige in der Literatur berichtete Untersuchungen über das Kininogen-Kinin-System bei der extracorporalen Zirkulation in einem neuen Zusammenhang erscheinen.
Ein im coronarvenösen gegenüber dem peripheren Blut erhöhter Zink- und Magnesiumspiegel, sowie eine gegenüber dem peripheren Blut coronarvenös verminderte Calciumkonzentration am Ende des totalen CPB (cardiopulmonaler Bypass) weisen auf eine trotz Hypothermie und Kardioplegie auftretende diffuse ischämische Schädigung des Herzmuskels. 24 h postoperativ ist der Zink-, Magnesium- und Calcium-Haushalt unterschiedlich gut ausgeglichen, wobei insbesondere ein starkes Zinkdefizit auffällt.
Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat sind während der extrakorporalen Zirkulation im Blut in erhöhter Konzentration nachweisbar. Dabei steigen die Acetacetatspiegel peripher an, während der ß-Hydroxybutyratspiegel im peripheren Blut relativ stabil ist. Im coronarvenösen Blut fällt der ß-Hydroxybutyratspiegel hingegen ab. Dieser Abfall könnte Substrat des energieverbrauchenden Mechanismus sein, über den Calcium in der irreversibel geschädigten Herzmuskelzelle excessiv angereichert wird.
Erwartungsgemäß ist der Lactatspiegel während der extrakorporalen Zirkulation erhöht. Er bleibt dabei peripher über den Untersuchungszeitraum stabil, während er coronarvenös als Ausdruck der ischämischen Bedingungen weiter ansteigt.
Die Patienten tolerieren die HLM unterschiedlich gut. Es ist keine Abhängigkeit der Bypass-Toleranz vom Blut-pH-Wert, von der Dauer des totalen CPB oder von der Körpertemperatur nachweisbar. Die Toleranz erscheint von individuellen Parametern des Patienten abhängig, die als solche noch nicht bekannt sind. Eine Voraussage über die Ischämietoleranz des einzelnen Patienten ist derzeit noch nicht möglich.

Herrn Professor Dr. W. Heller möchte ich für das Thema dieser Arbeit, für die zahlreichen Anregungen und für seine freundliche Unterstützung danken.

Besonderer Dank gilt auch den Mitarbeitern von Herrn Prof. Dr. W. Heller im Labor der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, ohne die meine Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

ABKÜRZUNGEN:

AT III	: Antithrombin III
CPB	: cardio-pulmonaler Bypass
EDTA	: Äthylendiamintetraessigsäure
FDP	: Fibrinogen-Spaltprodukte
FM	: Fibrin-Monomere - lösliches Fibrin
ß-HBDH	: ß-Hydroxybutyratdehydrogenase
KHE	: koronare Herzerkrankung
LDH	: Lactatdehydrogenase
NAD^+	: Nikotinsäure-Adenin-Dinucleotid
NADH	: reduziertes Nikotinsäure-Adenin-Dinucleotid
pNA	: para-Nitroanilin
tCPB	: totaler cardio-pulmonaler Bypass

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A) EINLEITUNG		1
B) ALLGEMEINER TEIL		6
1.	Das Kallikrein-Kinin-System	6
2.	Fibronectin	9
3.	Fibrin-Monomere - lösliches Fibrin	13
4.	Fibrinogen-Spaltprodukte (FDP)	14
5.	Antithrombin III (AT III)	16
6.	Plasminogen - Plasmin	18
7.	Zink	19
8.	Magnesium	21
9.	Calcium	23
10.	Ketonkörper	24
11.	Lactat	25
C) MATERIAL UND METHODEN		26
1.	Patienten	26
2.	Materialien	27
3.	Methoden	30
3.1.	Klinische Methoden	30
3.1.1.	Narkose	30
3.1.2.	Operationstechnik	30
3.1.3.	Nachbehandlung	34
3.1.4.	Gerinnungshemmung in vivo	35
3.1.5.	Gewinnung der Plasmen	35
3.1.6.	Gewinnung der Seren	36
3.2.	Labormethoden	36
3.2.1.	Praekallikrein	36
3.2.2.	Fibronectin	39
3.2.3.	Fibrin-Monomere - lösliches Fibrin	40
3.2.4.	Fibrinfällungen	41
3.2.5.	Fibrinogen-Spaltprodukte (FDP)	41

Seite

3.2.6. Antithrombin III 45
3.2.7. Plasminogen 47
3.2.8. Plasmin 50
3.2.9. Acetacetat 50
3.2.10. ß-Hydroxybutyrat 52
3.2.11. Lactat 53

D) ERGEBNISSE 55
1. Praekallikrein 55
2. Fibronectin 60
3. Fibrin-Monomere - Fibrin 64
4. Fibrinogen-Spaltprodukte (FDP) 66
5. Antithrombin III (AT III) 66
6. Plasminogen - Plasmin 69
7. Zink 74
8. Magnesium 76
9. Calcium 79
10. Acetacetat 81
11. ß-Hydroxybutyrat 84
12. Lactat 86

E) DISKUSSION 89
1. Praekallikrein 89
2. Fibronectin - Fibrin-Monomere - Fibrin--Präzipitate 96
3. Antithrombin III 101
4. Plasminogen - Plasmin 102
5. Fibrinogen-Spaltprodukte 104
6. Zink 104
7. Magnesium 107
8. Calcium 108
9. Ketonkörper 110
10. Lactat 112

F) ZUSAMMENFASSUNG 113

Seite

G) LITERATURVERZEICHNIS 116

H) TABELLEN-ANHANG

A) EINLEITUNG

Die Herz-Lungen-Maschine, die eine große Anzahl von Operationen am Herzen erst ermöglicht hat, ist nur ein sehr unzureichender Ersatz der physiologischen Kreislaufpumpe. So gelingt es mit den heute üblichen Rotationspumpen, trotz aufgewendeter Pumpdrucke zwischen 200 und 300 mm Hg, nur selten, den angestrebten arteriellen Druck von 80 mm Hg zu erreichen. Meist läßt sich dieser periphere Druck dann nicht über die gesamte Operationsdauer aufrechterhalten. Häufiger jedoch muß man sich mit einem Druck, der 60 mm Hg arteriell nicht übersteigt, begnügen.

Die Kreislaufverhältnisse der mit der Herz-Lungen-Maschine behandelten Patienten entsprechen damit allen Kriterien eines kompensierten Schockzustandes (137). Die Ursache hierfür wurde in der massiven Freisetzung vasoaktiver Substanzen vermutet (99).

Eine Reihe von Autoren hat sich daher mit den Kininogen- und Kininspiegeln bei der extrakorporalen Zirkulation befaßt, kommen jedoch zu entgegengesetzten Aussagen. Während einerseits ein Abfall der Kininogenspiegel mit gleichzeitigem Anstieg der Kinine gezeigt werden konnte (37, 251), wird diesen Ergebnissen von anderen Autoren widersprochen (11, 210). Neuere Arbeiten scheinen jedoch eindeutig den Anstieg des Bradykinin bei gleichzeitigem Abfall des Plasma-Kininogen nachzuweisen (171, 172, 181).

Eine Kinin vermittelte Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (171, 172, 181) erklärt die nicht überwindbare Hypotension. Gleichzeitig wird auch eine Zunahme des Hämatokrit (171, 172, 181) durch Kinine verursacht. Unter

UNIV. LEIDEN

ihrer Wirkung erfolgt eine Öffnung präformierter schlitzförmiger Dehiszenzen (Stomata), welche eine vermehrte Durchlässigkeit der Kapillarendothelien bewirkt (195)- (Abb. 1).

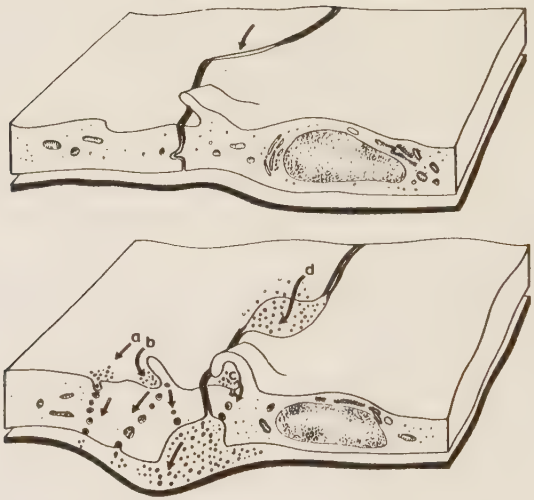

Abb. 1: Schema zur Erklärung der erhöhten Kapillarpermeabilität unter der Wirkung vasoaktiver Substanzen (195): A: normaler Zustand; B: Zustand unter der Wirkung vasoaktiver Substanzen - a) Mikropinocytose; b) Zytopempsis mittels Epithelfortsätzen; c) Durchschleusung mittels größerer Bläschen; d) Stomata.

Eine enge Beziehung zwischen Blutgerinnung, Fibrinolyse und Kininogen-Kinin-System wurde schon 1964 von Eisen vermutet (49) und später durch Untersuchungen vieler Autoren wahrscheinlich gemacht (31, 86, 108 - 111, 179, 180, 258). Tatsächlich weisen Plasmen, die während der extrakorporalen Zirkulation gewonnen wurden, eine erhöhte

Fibrinolyseaktivität auf (54, 117, 141, 148, 242, 243).

Die klinische Erfahrung lehrt, daß eine langsamer Zirkulation (Hypozirkulation) eine vermehrte Gerinnungsneigung (Hyperkoagulabilität) zur Folge hat. Dies gilt auch bei der extrakorporalen Zirkulation. In jüngster Zeit sind daher von einigen Arbeitsgruppen Untersuchungen über das Gerinnungssystem während der Behandlung mit der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt worden (235, 255). Auch die vorliegende Arbeit hat die Auswirkungen des extrakorporalen Kreislaufs bei Herzoperationen auf das Gerinnungssystem zum Gegenstand. Dabei sollten jedoch die Beziehungen zum Fibrinolyse- und Kininogen-Kininsystem in der Untersuchung Berücksichtigung finden. Es wurden daher die Fibrin-Monomere (lösliches Fibrin), Antithrombin III sowie Fibronectin, das möglicherweise durch noch ungeklärte Mechanismen in die Gerinnung einbezogen ist, bestimmt. Das Praekallikrein-Kallikrein-System stellt nicht nur den Beginn der Gerinnungskaskade im 'Intrinsic--System' dar, sondern ist gleichzeitig auch der Initialschritt der Aktivierung des Kininogen-Kinin-Systems. Als Bindeglied zwischen diesen Systemen nahm es in der Untersuchung eine zentrale Stelle ein. Über die Bestimmung des Plasminogen, Plasmin und der Fibrinogen-Spalt-Produkte wurde auch die Fibrinolyse bei der Untersuchung berücksichtigt.

Die intra-/extrazellulären Elektrolytgradienten werden durch aktive, energieverbrauchende Mechanismen aufrechterhalten. Diese Mechanismen sind sehr störanfällig, sodaß schon geringe Einflüße eine Veränderung der Elektrolytkonzentrationen bewirken können. Die Behandlung mit der Herz--Lungen-Maschine ist für die Patienten eine sehr einschneidende Maßnahme. Wie bei jedem anderen Schockgesche-

hen ist daher eine Elektrolytverschiebung während der extrakorporalen Zirkulation zu erwarten. Darüber hinaus können auch direkte Einflüße der Operation und der Herz-Lungen-Maschine an diesen Elektrolytverschiebungen beteiligt sein (225). In Tab. 1. sind eine Reihe denkbarer Ursachen für Störungen des Elektrolythaushaltes bei der extrakorporalen Zirkulation aufgeführt.

Operationsstreß	kein renaler Rückhaltemechanismus
Operationstrauma	intrazelluläre Verarmung
Operationsdauer	intrazelluläre Verschiebung
Hämodilution	Resorptionsverminderung
Hyperaldosteronismus	Hypothermie
verstärkte Diurese	Komplexbildung mit Citrat
Hypoxie	inadaequate Substitution
Azidose	Zelluntergänge

Tab. 1: Ursachen für Störungen des Elektrolythaushalts bei extrakorporaler Zirkulation mit der Herz-Lungen-Maschine (225).

Der enge Zusammenhang mit dem Gerinnungs- und den damit verbundenen Systemen sowie Untersuchungen bei experimentellen Infarkten die interessante Elektrolytverschiebungen zeigen (107, 174, 213, 214, 219), führten zur Einbeziehung von Zink, Magnesium und Calcium in die Untersuchung.

Darüber hinaus wurden die Lactat-, Acetacetat- und ß-Hydroxybutyrat Spiegel gemessen, um damit auf den Energiestoffwechsel rückschließen zu können.

Gleichzeitige Bestimmung aller Parameter im venösen-, arteriellen- und coronarvenösen Blut sollten in der vor-

liegenden Untersuchung die isolierte Betrachtung der Vorgänge am Herzen, in der Peripherie und in der Herz-Lungen--Maschine ermöglichen.

B) ALLGEMEINER TEIL

1. Das Kallikrein-Kinin-System

1925 beschrieb E.K. Frey "ein neues blutdrucksenkendes Prinzip", das er im Harn entdeckt hatte (119). Diese Wirkung konnte keiner der damals bekannten Harnsubstanzen zugeschrieben werden. In der Folge gelang es, das sogenannte "Kreislaufhormon" in größeren Mengen aus Pankreasextrakten zu gewinnen (59). Die Substanz erhielt den Namen KALLIKREIN (καλλικρεας = Bauchspeicheldrüse).

Die Kallikreine werden aus inaktiven Vorstufen, den Praekallikreinen, durch Proteolyse freigesetzt. Unterschiedliche Aktivatoren und Substrate haben zur Unterscheidung zwischen Organkallikreinen und Plasmakallikrein geführt. So werden Kallidine durch die Wirkung von Organkallikreinen aus low molecular weight (LMW) Kininogenen gebildet. Die Organkallikreine werden zuvor durch Trypsin aus ihren inaktiven Vorstufen freigesetzt. Plasmapraekallikrein wird dagegen durch den aktivierten Hageman-Faktor (F XIIa) gespalten, worauf Plasmakallikrein seine proteolytische Aktivität auf high molecular weight (HMW) Kininogene entfaltet. Hierbei kommt es zur Bildung von Bradykinin (86).

Die Kininogenaseeigenschaften der Kallikreine erklären ihre blutdrucksenkende Wirkung. Kinine setzen Prostaglandine frei (86), können Catecholamine von den adrenergen Rezeptoren verdrängen (86) und konkurieren mit Angiotensin I um die Kininase II ('converting enzyme') (52). Durch eine ca. 100fach höhere Affinität zu diesem Enzym (52) wird die Bildung von Angiotensin II verhindert, was indirekt den Vasotonus zu beeinflussen vermag. Ande-

rerseits wird unter der Kallikreinwirkung Proreinin aktiviert (204, 237). Daß die Kallikreine bei der Blutdruckregulation eine wichtige Rolle, spielen geht auch aus Beobachtungen hervor die zeigen, daß die Ausscheidung von Kallikrein im Harn von Patienten, die an einer essentiellen Hypertonie leiden, signifikant vermindert ist (146, 147).

Daneben besteht eine wichtige Beziehung des Kallikrein--Kinin-Systems zum Kohlehydrattransport (40, 153) und Metabolismus (135, 196), was von vielen Autoren gezeigt werden konnte. Hierin liegt eine mögliche Erklärung der häufigen Koinzidenz von Hypertonus und Diabetes mellitus.

Plasmakallikrein muß darüber hinaus eine zentrale Rolle für die Homöostase zugeschrieben werden. Es wird nicht nur selbst durch den Hageman-Faktor (F XII) aktiviert, Plasma-Kallikrein ist auch selbst ein F XII - Aktivator. Über diesen sich selbst perpetuierenden Mechanismus erfolgt die Induktion des 'Intrinsic-System' der Gerinnung (31, 108, 109, 180, 258). Ein Kallikreinmangel führt daher zu einem Defekt der Homöostase (156, 259), der durch Organkallikreine nicht behoben werden kann (39). Gleichzeitig besteht über den Hageman-Faktor eine enge Verknüpfung mit der Fibrinolyse (31, 110, 111, 179).

Schließlich bestehen Beziehungen zur immunologischen Abwehr, indem Kallikrein die C_1-Esterase aus ihrer inaktiven Vorstufe freizusetzen vermag (39, 203).

Die zentrale Stellung des Kallikrein-Kinin-Systems läßt erwarten, daß Störungen im Organismus frühzeitig zu einer Veränderung der Plasmapraekallikrein- und -kallikreinspiegel führen. Die Messung dieser Spiegel sollte daher eine

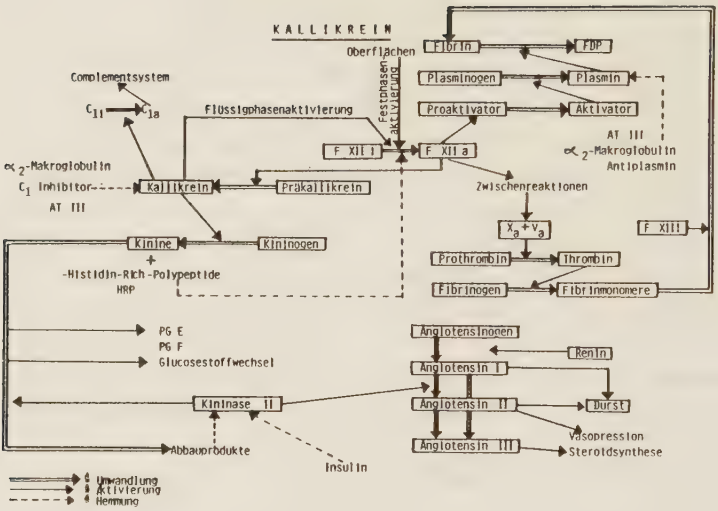

Abb. 2: Eine Synopsis der Funktionen des Kallikrein-Kinin-Systems

empfindliche Methode mit hohem Aussagewert zum Nachweis von Störungen der Homöostase sein. Tatsächlich konnte gezeigt werden, daß Patienten im septischen Schock einen raschen Abfall des Plasmapraekallikrein- und Kininogenspiegels erleiden. Auch eine Aussage über deren Prognose war über die Messung dieser Plasmaspiegel möglich, da die abgefallenen Praekallikrein- und Kininogenspiegel bei Überlebenden rasch wieder ansteigen. Alle Patienten, bei denen kein Anstieg der Kallikreinspiegel festzustellen war, verstarben hingegen (173). Ähnliches konnte im Experiment an Hunden gezeigt werden. Nach Verbrauch der inaktiven Kallikrein-Vorstufen erfolgte praefinal ein Abfall des Kallikreins (6). Auch wird berichtet, daß

sowohl diffuse Gerinnungsgeschehen, wie z.B. die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) als auch Thrombosen durch Messung von Praekallikrein und Kallikrein im Plasma früher erkennbar sein sollen, als dies durch Messung des Antithrombin III - Spiegels möglich ist (254).

2. Fibronectin

Fibronectin wurde erstmals 1948 von Morrison et al. isoliert und erhielt den Namen 'cold insoluble globulin' (157). Viele andere Autoren haben unabhängig davon Proteine beschrieben, die, wie man erst später erkannte, in ihren Eigenschaften mit diesem 'cold insoluble globulin' sehr eng verwandt sind (Tab. 2). Alle diese Proteine werden heute einheitlich als Fibronectine bezeichnet (126).

Cold insoluble globulin	Cell surface protein (CSP)
Anti-gelatin factor (AGF)	Zeta (Z)
Microfibrillar protein	Cell adhaesion factor (CAF)
Opsonic protein	Micro fibrillar protein
Fibroblast surface antigen (SFA)	Large, external, transformation sensitive (LETS) protein
Galactoprotein A	Major fibroblast glycoprotein
Cell-atachment-factor (c-CAP)	Band 1; LI band

Tab. 2: Verschiedene Proteine mit sehr ähnlichen Eigenschaften und naher struktureller Verwandtschaft, die nach neueren Erkenntnissen alle Fibronectine sind (126).

Man kann zwischen Plasmafibronectin und zellulärem Fibronectin unterscheiden. Das zelluläre Fibronectin ist ein Oberflächenprotein, das den Zellkontakt vermittelt und

das Zellwachstum kontrolliert (100).

Im großen und ganzen korreliert die maligne Transformation gut mit dem Verlust von Oberflächenfibronectin (10, 26, 65). Interssant ist dabei die Tatsache, daß viele maligne transformierte Zelltypen , wenn ihnen genügend Fibronectin im Medium angeboten wird, das normale soziale Verhalten wieder annehmen (5, 260, 261). Der Mangel an Oberflächenfibronectin ist also nicht nur ein guter Marker der malignen Transformation sondern er hat auch eine entscheidende pathomechanistische Bedeutung für das destruierende und infiltrierende Wachstum maligner Tumoren. Es muß jedoch andererseits darauf hingewiesen werden, daß nicht alle malignen Zellstämme einen deutlichen Mangel an Oberflächenfibronectin zeigen (27).

Fibronectin spielt wahrscheinlich auch in der Blutgerinnung eine Rolle. So findet man Fibronectin in den α-Sekretgranula der Blutplättchen. Nach Kontakt der Plättchen mit Thrombin oder Kollagen werden aus diesen Granula bis zu 50% des Fibronectingehalts freigesetzt (61, 69, 159, 263). Nicht stimmulierte Plättchen tragen im Gegensatz dazu kein Fibronectin auf ihrer Oberfläche (69, 118, 159). Diese Befunde weisen darauf hin, daß Fibronectin in die Plättchenaggregation einbezogen ist (159).

Faktor XIII katalysiert die Bildung eines Co-Polymerisates zwischen Fibronectin und Fibrinogen. Daneben katalysiert der Faktor XIII aber auch die Bildung von Fibronectin-Polymeren (9, 104, 162, 163, 202). Auch bei der Bildung von Fibrinthromben spielt es daher möglicherweise eine Rolle.

Darüber hinaus bildet Fibronectin unter der Wirkung von

Thrombin oder Heparin mit Fibrinogen Kryo-Co-Präzipitate (62, 89, 149, 157 - 159, 211, 212, 217, 229, 230). Allerdings ist Fibrinogen für das Heparin induzierte Kryopräzipitat nicht essentiell (9, 47, 160, 161, 163, 164, 231). Sowohl im Thrombin als auch im Heparin induzierten Kryopräzipitat geht jedoch Fibronectin nach Erwärmen auf 37°C in wenigen Minuten wieder vollständig in Lösung (62, 149, 161, 217, 229).

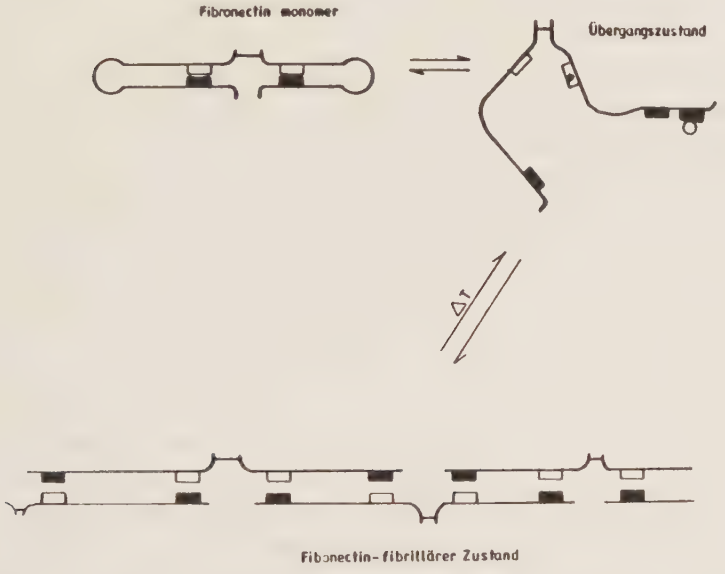

Abb. 3: Modellvorstellung zur Bildung von Fibrillen aus monomerem Fibronectin, katalysiert durch Heparin. Komplementäre Bindungsstellen in den Untereinheiten sind mit □ und ■ bezeichnet. ○■ = Heparin. Im N-terminalen Bereich bindet Heparin in der Nachbarschaft einer an der Eigenassoziation beteiligten Bindungsstelle (101)

Für das Heparin-induzierte Kryopolymerisat wurde kürzlich

von Hörmann ein Modell vorgeschlagen (101), das die temperaturabhängige Reversibilität der molekularen Vorgänge zu erklären vermag (Abb. 3). Hierbei wird ein Satz komplementärer Bindungsstellen in den zwei Untereinheiten des Proteins angenommen (101, 102). Diese Bindungsstellen sättigen sich in der Wärme intramolekular, in der Kälte jedoch intermolekular ab. Heparin kann durch Anlagerung an diese Bindungsstellen die Dissoziation herbeiführen und induziert somit einen Übergangszustand, aus dem heraus die Reaktion in der einen oder anderen Richtung - abhängig von der Temperatur - ablaufen kann.

Das gezeigte Modell ist auch in der Lage eine Erklärung für die Tatsache zu liefern, daß bei steigenden Heparinkonzentrationen die Ausbeute an Kryopräzipitat zunächst ansteigt, ein Maximum durchschreitet und dann wieder abfällt. "In der ersten Phase, bei geringen Konzentrationen, überwiegt der katalytische Effekt, der zur Umwandlung in Fibrillen führt. Bei höheren Heparinkonzentrationen wird dagegen zunehmend der Übergangszustand begünstigt und die Niederschlagbildung geht zurück" (Hörmann) (101).

Andererseits ist Fibronectin auch von entscheidender Bedeutung für die Beseitigung von Fibrinkoageln. Als Opsonin wird Fibronectin für die Abräumung von denaturiertem Kollagen durch Makrophagen benötigt (103, 150, 256). Hierbei erweist es sich als sinnvoll, daß denaturiertes Kollagen Fibronectin besser bindet, als natives Kollagen dies vermag (41, 158, 159).

Bemerkenswert sind Untersuchungen die zeigen, daß der Fibronectinspiegel nach extensiven Traumen, bei der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und nach

Blockade des retikulo-endothelialen Systems (RES) durch Injektion von Kolloiden abfällt (8, 19, 112, 113, 158, 231). Neueste Untersuchungen weisen einen Fibronectinspiegelabfall auch beim Kreislaufschock septischer, aber auch kardiogener Genese nach (187). Möglicherweise spielen diese oder ähnliche Effekte auch bei der extrakorporalen Zirkulation im Verlauf von Operationen am Herzen eine Rolle.

3. Fibrin-Monomere - lösliches Fibrin

Bei der Aktivierung des Gerinnungssystems wird Thrombin schneller gebildet, als es durch seine Inhibitoren - Antithrombin III (1,36), α_1-Antitrypsin (64,67) und α_2--Makroglobulin (1,64) inaktiviert werden kann. Die damit eingeleitete Umwandlung des Fibrinogens führt jedoch erst über einige Zwischenstufen zum Auftreten von unlöslichen Fibringerinnseln.

Thrombin spaltet vom Fibrinmolekül die kurzkettigen Fibrinopeptide A und B ab (121, 169, 192). Das so entstandene Fibrin-Monomer lagert sich mit Fibrinogen (212) oder Fibrinogen-Spaltprodukten (FDP) (139) zu löslichen Komplexen zusammen. Wird weniger als 1% des vorhandenen Fibrinogenpools auf diese Weise umgewandelt, ist dies für den Organismus ungefährlich (167, 169). Es kommt zu einer raschen Elimination dieses löslichen Fibrins durch das RES (17, 121, 169).

Wenn Fibrinogen in stärkerem Ausmaß aktiviert wird polymerisieren die Fibrin-Monomeren zu größeren - durch Faktor XIII stabilisierten (192) - Komplexen, bis diese eine Größe erreicht haben, die durch die Carrierproteine

(Fibrinogen und FDP) nicht mehr in Lösung gehalten werden kann. Fibrin fällt aus, womit es zur Entstehung von Mikrogerinnseln kommt (169, 170) (Abb. 4). Dieser Polymerisationsprozeß ist durch Heparin nicht zu verhindern (121, 167, 170).

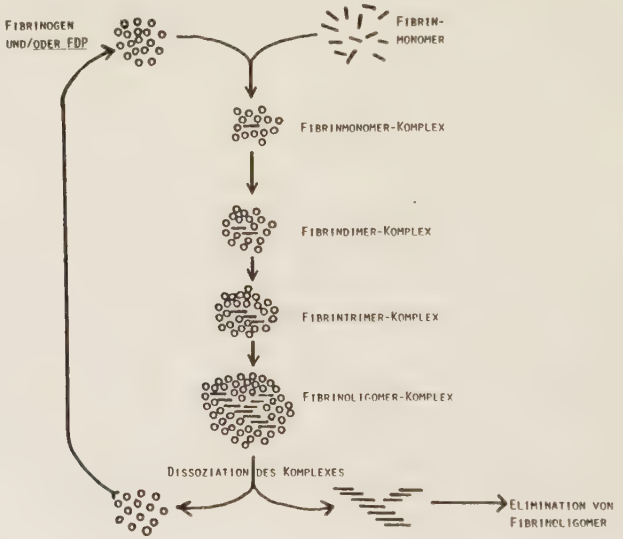

Abb. 4: Die Entstehung löslichen Fibrins. Haben die Komplexe eine bestimmte Größe erreicht, dissoziieren sie und Fibrin fällt konsekutiv aus (168, 169).

Durch den Nachweis der löslichen Fibrin-Monomeren-Komplexe im Blut wird eine diffuse Aktivierung des Gerinnungssystems frühzeitig - in einem noch kompensierten Stadium - erkennbar (132).

4. Fibrinogen-Spaltprodukte (FDP)

Unter der Wirkung von Plasmin wird Fibrinogen und Fibrin in verschiedene Fragmente gespalten (145) (Abb. 5). Die entstehenden Fibrinopeptide, die Fibrinogen-Spaltprodukte, wirken selbst gerinnungshemmend, wobei insbesondere die größeren Fragmente X und Y antikoagulatorisch wirksam sind (138).

Durch Präzipitation von Mikrogerinnseln z.B. bei diffusen Gerinnungsgeschehen wird die sekundäre Fibrinolyse - "das kompensierende Prinzip" (Lasch) (131) - stimmuliert (121, 171). Die FDP werden dadurch in größerer Konzentration im Blut nachweisbar (144, 145, 154, 155).

F i b r i n o g e n M.W. ca. 340 000

F r a g m e n t X M.W. ca. 270 000 + Fragment A,B,C

Fragment Y MW. ca. 165 000 + Fragment D MW. ca. 85 000

Fragment D MW. ca. 85 000 + Fragment E MW. ca. 55 000

Abb. 5: Schema der Fragmentation des Fibrinogen durch Plasmin (250)

Da schon unter physiologischen Verhältnissen Fibrin und Fibrinogen von Plasmin gespalten werden, kommen auch im gesunden Organismus FDP in geringer Konzentration vor (4,9 ± 2,8 µg/ml) (144).Erst das Überschreiten dieses FDP-Spiegels im Plasma muß als pathologisch gewertet werden. Sie weisen darauf hin, daß größere Mengen Fibrin im Körper anfallen und beseitigt werden müssen. Ein erhöhter FDP-Spiegel wurde z.B. bei tiefen Venenthrombosen (257), bei der Lungenembolie (253) und bei der DIC (12, 34) nachgewiesen. Er kann bei klinischem Verdacht

zum Beweis dieser pathologischen Geschehen herangezogen werden.

5. Antithrombin III (AT III)

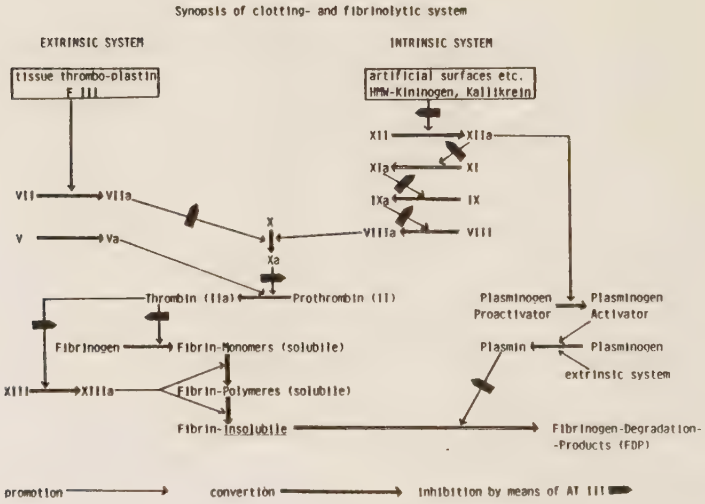

Abb. 6: Übersicht über die Angriffspunkte des AT III in der Gerinnung und Fibrinolyse

Zur Aufrechterhaltung der Hämostase stehen den aktivierenden Gerinnungsfaktoren Inhibitoren gegenüber (Tab. 3) (92). Von diesen kommt dem AT III eine überragende Bedeutung zu (74, 133, 200). AT III ist ein ausgesprochen polyvalenter Inhibitor und kontrolliert fast jede Stufe der Gerinnungskaskade (2, 74, 177, 198). Daneben wirkt AT III über die Desaktivierung des Kallikrein auch

auf die Freisetzung von Plasminogen (128). Auch Plasmin selbst wird durch AT III desaktiviert (Abb. 6) (96).

Inhibitor	Abk.	MW.	Konz. (µg/ml)
α_1-Antitrypsin	α_1 A	54 000	290, ± 45,
α_2-Antichymotrypsin	α_2 X	69 000	48,7 ± 6,5
Inter-α-Trypsin-Inhib.	α I	160 000	50,
Antithrombin III	AT III	65 000	29, ± 2,9
C_1-Inhibitor	C_1 INH	104 000	23,5 ± 3,0
α_2-Makroglobulin	α_2 M	820 000	260, ± 70,

Tab. 3: Inhibitoren des Gerinnungssystems (92)

Die Inaktivierung der Proteasen erfolgt über die relativ langsame Bildung irreversibler (136, 199, 208) 1 : 1 Komplexe (96, 200) (Progressivinhibitor). Durch die reversible Bindung des Heparin an das AT III wird diese Reaktion von einer Progressiv- in eine Sofortreaktion umgewandelt (2, 16, 36, 96, 136, 177). Nach erfolgter Inhibitorreaktion wird die Bindung wieder gelöst, worauf Heparin erneut zur Aktivierung zur Verfügung steht (16, 200). Diese katalytische Reaktion, die man therapeutisch zur Gerinnungshemmung ausnutzt, läßt die Inhibitorkapazität jedoch unbeeinflußt (208).

Der AT III-Heparin-Komplex wird rascher aus dem Blut eleminiert als freies AT III (200). Damit kommt es bei einer längeren Behandlung mit Heparin zu einem Abfall des AT III-Spiegels (36, 143) und damit zu nachlassender Hemmwirkung des Heparin auf die Gerinnungskaskade.

Der Toleranzbereich des AT III ist außerordentlich schmal. Schon ein Abfall auf nur 80% des normalen AT III-

-Spiegels kann eine Störung der Homöostase mit konsekutiv erhöhter Thromboseanfälligkeit bewirken (133, 206).

Jede Aktivierung des Gerinnungssystems, auf welcher Stufe sie auch erfolgt, führt zu einem Verbrauch von AT III. Ist der Verbrauch größer als die Fähigkeit der Leber zur Resynthese, kommt es somit zu einem gefährlichen Ungleichgewicht der Gerinnungsfaktoren. So wurde bei der DIC eine stark verkürzte HWZ von AT III (224) und ein Abfall der Spiegel auf unter 25% des Normalwertes (3, 4, 13, 14, 24, 35, 246), beim Leberzerfallskoma sogar noch niedrigere AT III-Spiegel (24, 35), gefunden. Es sollte sich daher auch jede Aktivierung des Gerinnungssystems durch diesen AT III-Verbrauch frühzeitig erkennen lassen.

6. Plasminogen - Plasmin

Der Fibrinbildung wirkt ein ähnlicher Prozeß entgegen - die Fibrinolyse. In diesem Prozeß spielt Plasmin die zentrale Rolle. Plasmin wird nach Aktivierung durch Gewebsfaktoren (z.B. Trypsin, Urokinase) (32, 192) oder Blutfaktoren (Streptokinase, Lysokinase) (29, 32, 192) aus seiner inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen, freigesetzt und entfaltet seine proteolytische Wirkung auf Fibrin und dessen Vorstufen (145, 192).

Über den Hageman-Faktor (Faktor XII) sind das 'Intrinsic-System' der Gerinnung und die Fibrinolyse direkt mit einander verknüpft (31, 110, 111, 179). Der aktivierte Faktor XII wirkt auf die Proaktivatoren des Plasmin. Die aus diesen freigesetzten Plasminaktivatoren setzen daraufhin Plasmin aus Plasminogen frei. Auf diese Weise führt jede Aktivierung des 'Intrinsic-Systems' gleichzeitig zu

einem Verbrauch von Plasminogen.

Im 'Extrinsic-System' ist der Hageman - Faktor an der Gerinnung nicht beteiligt. Die Gerinnung wird in diesem System nur ortsständig aktiviert. Gewebsläsionen können damit durch Fibrinbildung gedeckt werden. Eine gleichzeitige Aktivierung der Fibrinolyse findet sinnvoller Weise nicht statt (192).

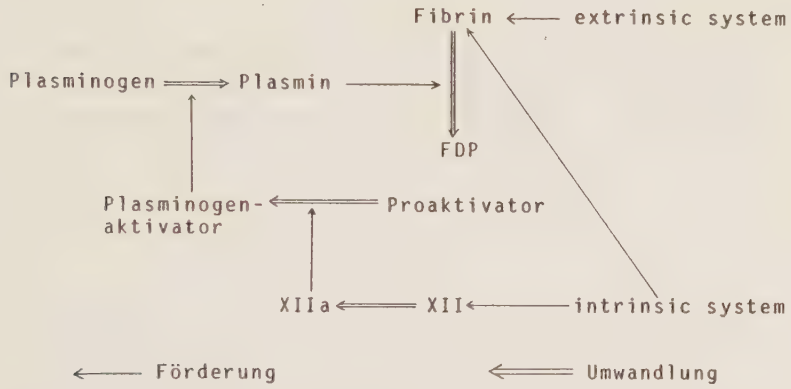

Abb. 7: Schema des Systems der Fibrinolyse und seiner Verbindung mit dem Gerinnungssystem

Ähnlich dem Gerinnungssystem wird auch die Fibrinolyse von einer Reihe Inhibitoren moduliert. Der wichtigste Plasmininhibitor ist das Antiplasmin (240), aber auch Heparin aktiviertes AT III (96, 198), α_2-Makroglobulin (64, 66), α_1-Antitrypsin (64, 67, 91) und der C_1-Inhibitor (188) spielen eine Rolle.

7. Zink

Zink ist im Organismus ein ausgesprochen multifaktorielles Element. Als Aktivator vieler Enzyme ist sein Einfluß auf den Stoffwechsel sehr vielseitig. So sind z.B. die Kohlehydratverwertung, der Fettstoffwechsel, der Energiestoffwechsel - über die oxidative Phosphorylierung - die DNS- sowie die Eiweißsynthese von einem ausreichend hohen Zinkspiegel abhängig (25, 56, 57, 209). Andererseits jedoch wirkt ein hoher Zinküberschuß hemmend auf Makrophagen, Fibroblasten, Kollagensynthese und lysosomale Aktivität (232).

Der normale Serum-Zinkspiegel des Menschen beträgt 690 - 1490 µg/l. Der größte Teil des Serumzinks ist an Proteine - vorwiegend Albumine - gebunden, während der Anteil des freien Zinks im Serum vernachlässigbar klein ist (209). Intrazellulär liegt es in ungefähr zehnfach höherer Konzentration vor (125, 226).

Es ist bemerkenswert, daß gerade bei Zinkmangel die Zinkausscheidung erhöht ist (57, 209). Der Körper verfügt demnach nicht über die Möglichkeit, Zink gezielt zu retinieren. Der sich damit selbst perpetuierende Zinkmangel hat negative Auswirkungen auf die Lymphozyten (209) und Leukozyten (216) und damit auf die Abwehr des Körpers. Es verwundert daher nicht, daß Zink-Mangelzustände gerade mit chronischen Erkrankungen vergesellschaftet gefunden werden (209).

Corticoide - die z.B. im Streß ausgeschüttet werden - mobilisieren Zink aus seinen Depots. Gleichzeitig stimmulieren sie die Zinkaufnahme in die Zellen. Hierdurch kommt es bei polytraumatisierten Patienten (209) und nach Verbrennungstraumen (93) aber auch nach Herzinfarkten (138, 209) und nach Herzoperationen (45, 56,

209) zu einem rapiden Abfall des Serum-Zinkspiegels und zu einem Anstieg der intrazellulären Zinkkonzentration (93, 209). Ein niedriges Serumzink ist also nicht unbedingt gleichbedeutend mit einem Zinkmangelzustand (209).

Zink wurde - wie andere Spurenelemente - angeschuldigt, ein Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHE) zu sein (120, 142). Dieser These wurde jedoch vielfach widersprochen (55, 142), wobei Singal et al. sogar eine kardioprotektive Wirkung nachweisen konnten (216). In diesem Sinne bekäme die intraoperative Zink-Substitution bei Herzoperationen, wie sie von Schroll et al. durchgeführt wird, gerade wegen der überschießenden Zinkspiegel klinische Relevanz (225, 226).

8. Magnesium

Magnesium ist im Organismus ein ähnlich multifaktorielles Element wie Zink. Es aktiviert eine große Zahl hydrolytischer und Phosphatgruppen übertragender Enzyme, darunter auch die Magnesium abhängige ATPase. Auf diese Weise ist Magnesium für zahlreiche energieverbrauchende Prozesse essentiell. Hierzu gehören die Proteinbiosynthese, die RNA-Synthese und deren Abbau, die Muskelkontraktion, die Aktivierung verschiedener Gruppen und andere Funktionen (25, 82 - 84, 247 - 249).

Der normale Serum-Magnesiumspiegel beträgt beim Menschen 16,3 - 22,1 mg/l. Diese Serumkonzentration wird durch einen noch nicht völlig verstandenen Mechanismus (125) in sehr engen Grenzen konstant gehalten (248, 249). Intrazellulär liegt Magnesium gegenüber dem Serum mehr als zehnfach konzentriert vor.

Magnesium kontrolliert die Zellpermeabilität. Im Magnesiummangel kommt es daher zur Abnahme der intra-/extrazellulären Elektrolytgradienten. Der Magnesiummangel sowie die ansteigenden intrazellulären Kalium- und Kalziumspiegel hemmen die DNA-, RNA- und die Proteinbiosynthese. Darüber hinaus wird durch einströmendes Calcium die Adenylcyclase aktiviert, wodurch cAMP entsteht, das die Zellpermeabilität noch weiter steigert. Daneben beeinflußt cAMP gleichfalls zahlreiche Stoffwechselfunktionen (82, 248, 249).

Während Calcium und Magnesium für den Muskel Antagonisten sind, wirken sie für die neuromuskuläre Erregungsübertragung als stabilisierende Agonisten. Die Wirkung auf die Erregungsübertragung überwiegt dabei im Organismus. Die hierfür verantwortliche Membranstabilisierung durch Magnesium, die die Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt verhindert, führt bei hohen Magnesiumüberschüssen zu einer Magnesium-Narkose. Ein Calcium- wie auch ein Magnesiummangel führen hingegen zu einer neuromuskulären Übererregbarkeit (248, 249).

Verschiedene Autoren konnten nach Operationen unter extrakorporaler Zirkulation einen deutlichen Abfall des Serummagnesiums zeigen (182, 191, 227). Die damit verbundene neuromuskuläre Übererregbarkeit wurde dann auch als Ursache postoperativer Herzrhythmusstörungen diskutiert (215, 221, 222). Ein Beweis für diese Ansicht steht jedoch noch aus.

Ein unter Magnesiummangel beobachtbarer Anstieg der Catecholaminausschüttung - insbesondere bei gleichzeitigem Streß - könnte die Symptome des Magnesiummangels noch verstärken (82). Interessant erscheint in diesem Zusammen-

hang, daß bei Patienten mit schweren koronaren Herzerkrankungen der Magnesiumspiegel signifikant erniedrigt ist (142).

9. Calcium

Auch Calcium ist im Organismus an einer Vielzahl vitaler Funktionen beteiligt. Ohne Calcium ist keine Blutgerinnung möglich; Calcium ist für die Erregung und Kontraktion des Muskels, für die Reizperzeption und die Erregungsübertragung notwendig. Als Aktivator vieler Enzyme ist es in seiner Bedeutung kaum zu unterschätzen (25, 115).

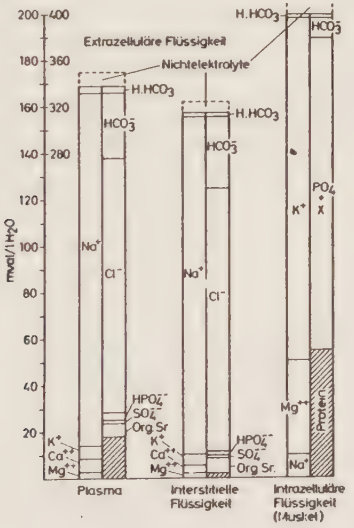

Abb. 8: Die Elektrolytzusammensetzung des Plasmas, der interstitiellen- und intrazellulären Flüssigkeit (228)

Der Calciumstoffwechsel ist sehr eng mit dem des Magnesiums verknüpft. Dabei verhalten sich diese beiden Metalle teilweise als Agonisten, teilweise als Antagonisten (248, 249) (s.o.).

Der Serum-Calciumspiegel beträgt 82 - 116 mg/l. Nur ca. 2/5 dieser Konzentration werden intrazellulär gefunden (125). Die Regulation des Serumcalciumspiegels erfolgt durch Parathormon und Thyreocalcitonin. Der Knochen als Calciumreservoir ermöglicht bei Minderaufnahme eine lange, symptomlose Kompensation (25, 115).

10. Ketonkörper (25, 115)

Bei Mangel an Glucose als Substrat zur Energiegewinnung deckt der Organismus seinen Energiebedarf durch den Umsatz von Fettsäuren und Ketonkörpern. Aus dem Fettsäureabbau entstehen dabei in der Leber Acetyl-CoA, das bei reichlichem Anfall in Acetacetat umgewandelt wird. Durch die Einwirkung der ß-Hydroxybutyratdehydrogenase wird Acetacetat teilweise zum D-3-Hydroxybutyrat (ß-) reduziert (140).

Aceton, Acetacetat und Hydroxybutyrat werden als "Ketonkörper" bezeichnet. Sie sind leicht wasserlöslich und werden von der Leber ins Blut abgegeben und den peripheren Geweben zur Verstoffwechselung angeboten.

Die normalen Serumspiegel des Acetacetat liegen bei 17,6 - 76,4 µmol/l und für ß-Hydroxybutyrat bei 55,7 - 164,1 µmol/l, können jedoch bei verstärkter Lipolyse auch weit höher sein.

11. Lactat (25, 58)

Unter Sauerstoffmangel haben die peripheren Gewebe die Möglichkeit, anaerob aus Glucose ATP zu gewinnen. Das hierbei anfallende Lactat kann von Gewebezellen nicht-, oder nur zum geringen Teil, verwertet werden und wird deshalb an das Blut abgegeben. Auf diesem Wege gelangt es dann zur Leber, in der es, selbst in großen Mengen, verstoffwechselt werden kann. Hierbei wird Lactat teilweise zu CO_2 und H_2O oxydiert, teilweise wird es mit negativer Energiebilanz (2 Mol ATP pro Mol Lactat) zu Glucose resynthetisiert. Dieser Stoffwechselweg (Cori-Zyklus) dient zum Ausgleich kurzfristiger Energiedefizite im Gewebe.

Der Normalwert des Blut-Lactatspiegels liegt zwischen 1,00 und 1,78 mmol/l. Dieser Spiegel unterliegt jedoch einer außerordentlich starken Variabilität und übersteigt bei starker Anforderung der anaeroben Glykolyse zum Teil das 20fache des Normalwertes.

C) MATERIAL UND METHODEN

1. Patienten

Alle untersuchten Patienten litten an einer koronaren Herzerkrankung (KHE), die durch Anlegen eines - oder mehrerer (bis sechs) aorto-coronarer Bypässe behandelt wurde. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 53,3 ± 5,4 Jahren, das mittlere Körpergewicht betrug 76,8 ± 7,2 kg.

Pat.	Nr.	Alter (J)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Zahl d. Bypässe	totale Perfus. Zeit	totale Isch. Zeit
R.B. ♂	01	43	182	86	2	71 '	30 '
K.K. ♂	02	45	175	81,5	3	93 '	54,5'
H.H. ♀	03	60	156	60	3	76 '	45 '
L.E. ♂	04	55	176	81	4	66 '	34,5'
K.S. ♂	05	54	172	78	2	67 '	39,5'
W.M. ♂	06	55	174	77	2	80 '	46 '
M.K. ♂	07	55	172	68	6	99 '	71 '
H.W. ♂	08	52	175	82	3	101,5'	54 '
W.K. ♂	09	60	170	64	2	77 '	40 '
S.R. ♀	10	55	163	65	5	94 '	61 '
K.U. ♂	11	49	172	85	2	84 '	47 '
P.J. ♂	12	48	178	85,5	2	69,5'	41 '
L.U. ♂	13	49	174	68	2	88 '	59 '
P.G. ♂	14	64	175	74,5	2	90 '	36 '
W.E. ♂	15	55	174	72	1	54 '	26 '
B.H. ♂	16	57	163	74	2	76 '	43 '
V.M. ♂	17	51	175	85	1	50 '	25 '
B.A. ♂	18	56	182	92	6	151,5	92 '
H.H. ♂	19	50	180	82	1	46 '	17 '

Tab. 4: Daten der in die Untersuchung einbezogenen Patienten

2. Materialien

Es kamen zwei Herz-Lungen-Maschinen vom Typ 1900 und 3000 der Fa. SARNS Inc., Ann Arbor, Michigan USA zum Einsatz. Die Filter Pall Ultipor wurden von TRAVENOL GmbH, München, BRD, die Filter Bentley Q 220 wurden von BENTLEY Inc., Irvine, California, USA bezogen. Ebenfalls von BENTLEY Inc., Irvine, California, USA stammten die Blasenoxygenatoren Bentley Spiroflo BOS 10. In zwei Fällen (Pat. Nr. 02 und Nr. 07) wurden Membranoxygenatoren Typ TMO-Membran der Fa. TRAVENOL GmbH, München, BRD eingesetzt. Der Wärmeaustauscher wurde wie die Herz-Lungen-Maschinen von SARNS Inc., Ann Arbor, Michigan,USA bezogen.

Zur Gerinnungshemmung in vivo kam das Heparinpräparat Thrombophob^{R} der NORDMARK WERKE, Hamburg, BRD zur Anwendung. Ferner wurden zur Antikoagulation in vitro EDTA-beschichtete Probenröhrchen der Fa. GREINER, Nürtingen, BRD verwendet. Thrombin- und Trypsinbeschichtete Probenröhrchen (FDP Sample Tubes) der Fa. DEUTSCHE WELLCOME, Burgwedel, BRD enthielten 20 NIH Rinder-Thrombin und 3600 NF Rindertrypsin. Sie wurden zusammen mit Reptilase R, die als Atroxin^{R} von SIGMA Chemical Company, St. Louis, Missouri, USA bezogen wurde, zur Gewinnung von Serum eingesetzt.

Die Kardioplegielösung LK 352 wurde von DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GmbH, Alsbach, BRD bezogen. Sie enthält:

1,97g Na-DL-Hydrogenaspartat 1/2 H_2O
1,53g K-DL-Hydrogenaspartat 1/2 H_2O
0,36g Mg-bis-(DL-Hydrogenaspartat) 4 H_2O
50,00g Sorbit

auf 1000ml Cardioplegielösung.

Zur postoperativen Elektrolytsubstitution wurde Inzolen--Infusio^{R} von DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GmbH, Alsbach, BRD angewendet. Diese Lösung enthält:

4,500g K-DL-Hydrogenaspartat 1/2 H_2O
4,500g Mg-bis-(DL-Hydrogenaspartat) 4 H_2O
1,500g NaCL
0,020g Cu(II)-bis-(DL-Hydrogenaspartat) 1/2 H_2O
0,012g Zn-bis-(DL-Hydrogenaspartat)
0,008g Mn(II)-bis-(DL-Hydrogenaspartat) 2 1/2 H_2O
0,008g Co(II)-bis-(DL-Hydrogenaspartat) 5 H_2O
0,500g Dexapanthenol
25,000g Sorbit

auf 500ml Infusionslösung.

Ein nach dem Bypass infundierter "Gerinnungstropf" zur Aufhebung der Antikoagulation enthielt:

Protamin 1000 (Hoffmann-La Roche; 1ml/1000IE Heparin)
Calcium Sandoz 10% (10ml pro Einheit transfundierten Blutes)
Konakion^{R} (Hoffmann-La Roche, 10 - 30 mg, je nach Alter und Gewicht)
Trasylol^{R} (Bayer, 10 000 KIE/kgKG)
Anvitoff^{R} (Knoll, 1000mg)

Von den beiden zuletzt genannten Substanzen erhielten die Patienten zusätzlich 1/2 der o.g. Dosis praeoperativ.

Die photometrischen Bestimmungen wurden mit einem Photometer Typ PL 4 von ZEISS, Oberkochen, BRD durchgeführt. Es wurden je nach Bestimmungsmethode Einmalküvetten der Fa. GREINER, Nürtingen, BRD oder Quarz-Halbmikroküvetten verwendet. Die quantitative Bestimmung der Serum-Elektrolyte erfolgte mit einem Atomabsorptionsphotometer Typ FMD 3

von ZEISS, Oberkochen, BRD.

Zur Bestimmung der Fibronectinspiegel wurde der turbidimetrische Immuno Assay der BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, Mannheim, BRD eingesetzt. Der Erythrozytenagglutinationstest zur Bestimmung von löslichem Fibrin (Fibrin-Monomere) stammte ebenfalls von BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, Mannheim, BRD. Die Bestimmung der Fibrinogen-Spaltprodukte erfolgte mit dem FDP-Hämagglutinationshemmtest der DEUTSCHE WELLCOME GmbH, Burgwedel, BRD (Wellcome FDP Kit).

Praekallikrein, Antithrombin III, Plasminogen und Plasmin wurden mittels chromogener Substrate bestimmt. H-D-Pro--Phe-Arg-pNA·HCl (S-2302) der DEUTSCHE KABI GmbH, München, BRD wurde zur Bestimmung der Praekallikreinaktivität im Plasma eingesetzt. Mit dem Substrat Tos-Gly-Pro--pNA·AcOH (Chromozym TH) der BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, Mannheim, BRD wurde die AT III Aktivität im Plasma gemessen. H-D-Val-Leu-Lys-pNA·2HCl (S-2251) ein Substrat der DEUTSCHE KABI GmbH, München, BRD kam sowohl zur Bestimmung von Plasminogen als auch zur Bestimmung der Plasminaktivität im Plasma zur Anwendung.

Praekallikrein wurde mit Cephotest^{R} der Fa. NYEGAARD & Co, Oslo, Norwegen zum Kallikrein aktiviert. Zur Aktivierung von Plasminogen diente Streptokinase (Kabikinase^{R}) der Fa. DEUTSCHE KABI GmbH, München, BRD.

Die statistische Auswertung erfolgte, soweit nicht anders vermerkt, mittels des Fischer'schen t-Tests für paarige oder unverbundene Stichproben. Die Rechnungen wurden auf einem HP 85 Rechner von Hewlett Packard durchgeführt. Für die Durchführung des Wilcoxon-Tests danke ich dem Recheninstitut der Universität Tübingen. Insbesondere danke ich

hierfür Herrn Schubring.

3. Methoden

3.1. Klinische Methoden

3.1.1. Narkose

Nach der Prämedikation mit Thalamonal und Atropin, sowie Gabe von 500 mg Tranexamsäure (Anvitoff^{R}, Knoll) sowie 5000 KIE/kg Aprotinin (Trasylol^{R}, Bayer) wird die Narkose mit Halothan und einem Lachgas (N_2O) / Sauerstoff (O_2) Gemisch im Verhältnis 2,5 : 1 eingeleitet. Nach Relaxierung mit Succinylcholin und Pancuronium wird orotracheal intubiert. Die Narkose wird mit Halothan und dem N_2O/O_2 Gemisch im o.g. Verhältnis aufrecht erhalten. Die Relaxation wird mit Pancuronium fortgesetzt.

Während des extrakorporalen Kreislaufs wird die Beatmung unterbrochen. Die Sauerstoffversorgung erfolgt nun durch Einleiten von O_2 in den Oxygenator. Der Sauerstoffluß beträgt beim Blasenoxygenator 8 l/min, beim Membranoxygenator 5 l/min und $3m^2$ Block. Zur Verhinderung einer hyperventilatorisch bedingten Alkalose wird dem Sauerstoff CO_2 in einer Menge von 0,16 l/min zugefügt (123, 234). Die Narkose wird durch Einleiten von Halothan in den Oxygenator aufrecht erhalten. Während der Zeit, in der keine Beatmung erfolgt, bleibt die Lunge mit ca. 10 cm Wassersäule gebläht (234).

3.1.2. Operationstechnik

Nach medianer, longitudinaler Sternotomie wird das Perikard längs gespalten. Gleichzeitig wird aus einem Bein die V. saphena magna oder eine andere geeignete Vene entnommen. Während das Bein verschlossen wird, wird die Vene - durch Unterbinden der Perforansvenenäste - wasserdicht präpariert.

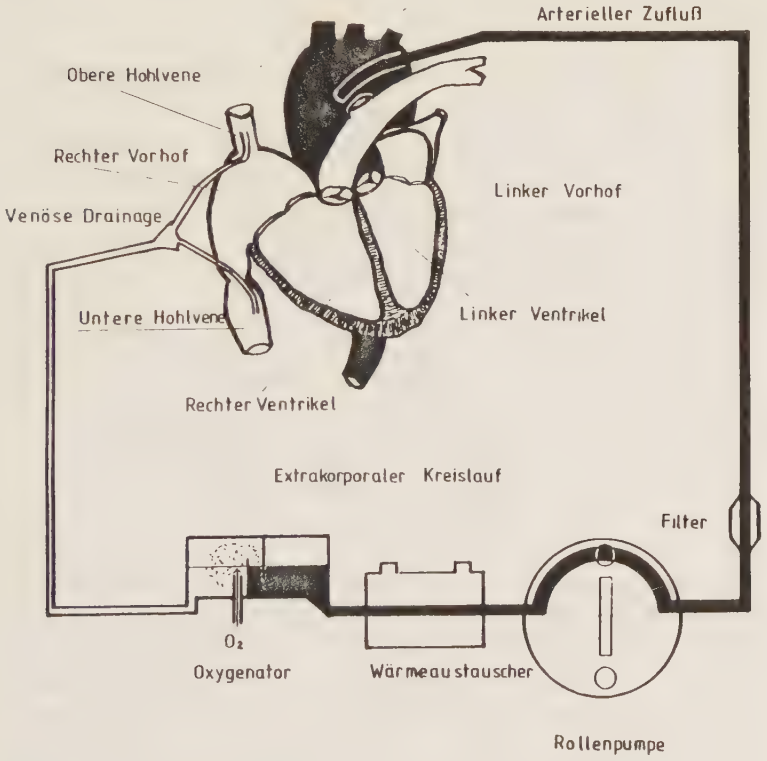

Abb. 9: Extrakorporaler Kreislauf mit Oxygenator, Rollenpumpe und Blut-Wärmeaustauscher (178)

Nach Aufhebung der Blutgerinnung mit einer aus den Werten 400 IE/kg KG und 9000 IE/m^2 Körperoberfläche gemittelten Heparindosis (Thrombophob^R, Nordmark Werke), wird die Aorta ascendens mit einer Metallkanüle, zum Anschluß des arteriellen Schenkels der Herz-Lungen-Maschine, kanüliert. Über zwei durch den rechten Vorhof in die obere - und untere Hohlvene vorgeschobene Polyäthylenschläuche wird das venöse Blut der Schwerkraft folgend in den Oxygenator geleitet (98).

Nach Anschluß des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine wird zunächst für drei Minuten ein partieller- (30, 95, 122), danach der totale cardio-pulmonale Bypass hergestellt und der Patient über einen Wärmetauscher abgekühlt, der sich im arteriellen Schenkel des Kreislaufs befindet. In der vorliegenden Untersuchung wurden die folgenden Temperaturen erreicht : Oesophagus 27,4 ± 1,7°C; Rektum 29,2 ± 1,5°C. Zur Verlängerung der Ischämietoleranz wird das Herz mit einer 4°C warmen Kardioplegielösung (LK 352, Dr. Franz Köhler Chemie) abgekühlt und still gelegt. Die Kardioplegielösung wird direkt in die Aortenwurzel infundiert und sofort wieder abgesaugt. In der vorliegenden Untersuchung wurden im Mittel 1930 ± 250 ml Kardioplegielösung benötigt. Nach vollständigem Absaugen der Kardioplegielösung werden die distalen Coronararterien aufgesucht, mit einem kleinen Skalpell eröffnet und das Lumen sondiert. Danach wird die distale Anastomose (End zu Seit bzw. Seit zu Seit bei sequentiellem Bypass) (Abb. 10) angelegt. Nach Versorgung aller angehbaren Coronararterien wird das Herz sorgfältig entlüftet und die Aortenklemme geöffnet. Die proximalen Anastomosen werden nun im partiellen Bypass (End zu Seit) (Abb. 10) angelegt. Durch reduzieren der Pumpleistung der Herz-Lungen-Maschine wird langsam vom Bypass abgegan-

gen. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation werden die Hohlvenen und die Aorta dekanüliert und durch Anlegen eines "Gerinnungstropfs" (s.o.) wird die Gerinnbarkeit des Blutes wieder hergestellt. Es folgen die Drainage des Herzbeutels, der Herzbeutelverschluß, die retrosternale Drainage, der Verschluß des Sternums mit Draht und schließlich ein schichtweiser Wundverschluß.

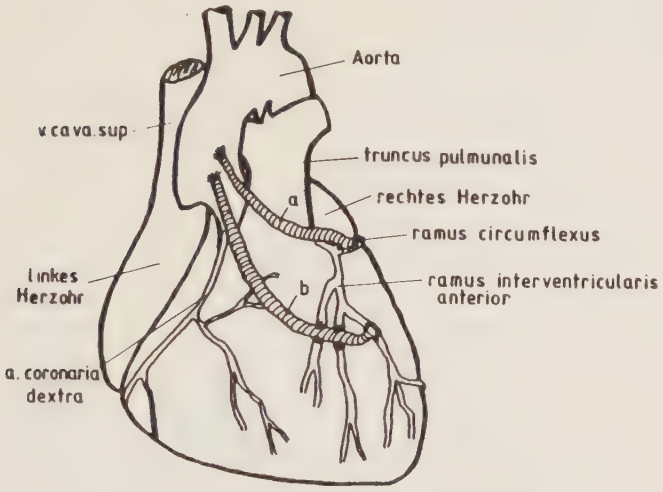

Abb. 10: Aorto-koronare Venenbypässe zum Ramus interventricularis anterior (RIVA) und zum Ramus circumflexus (CX). a) End zu Seit Anastomose, b) sequentieller Bypass mit Seit zu Seit und End zu Seit Anastomosen

Während der Dauer der extrakorporalen Zirkulation wird der Blut pH-Wert fortlaufend überwacht. Basendefizite werden dabei durch Substitution mit Natriumhydrogenkarbonatlösung (8,4%) nach der Formel $NaHCO_3$ = Basendefizit·0,3·kgKG (152).

In der vorliegenden Untersuchung betrug die mittlere Perfusionszeit 82,5 ± 22 Minuten. Davon wurden im Mittel 47 ± 16,5 Minuten im totalen Bypass perfundiert.

3.1.3. Nachbehandlung

Postoperativ werden die Patienten über den orotrachealen Tubus bis zur Stabilisierung der Herz-Kreislauf- und Atmungsfunktion weiter beatmet (98). Damit die Patienten diese Behandlung tolerieren werden sie mit Neuroleptanalgetika, Fortral^{R} und Valium^{R} analgesiert und sediert.

Am ersten post operativen Tag bekommen die Patienten ca. 1000 ml/m^{2} Körperoberfläche an Flüßigkeitsvolumen infundiert. Dieses Volumen setzt sich aus Elektrolyt-, Glucose- und Xylitlösungen zusammen. In den darauf folgenden Tagen werden insgesamt 1500 ml/m^{2} an Volumen infundiert. Standardbestandteil dieser Infusionstherapie sind an den ersten drei Tagen 500 ml der Elektrolytlösung Inzolen Infusio^{R} (71, 207, 233).

Die zur Vorbeugung eines sekundären Aldosteronismus (71 - 73, 97, 223) eingeleitete Behandlung mit einem Aldosteronantagonisten wird auch postoperativ weitergeführt, wobei über die ersten zehn Tage eine Dosierung von 400 mg/die Aladiene-Kalium erfolgt. Für eine weiter Woche wird Aladiene-Kalium in einer Dosierung von 100 mg/die verabreicht.

Während der postoperativen Therapie auftretende Elektrolytstörungen werden durch gezielte Substitution behandelt.

3.1.4. Gerinnungshemmung in vivo

Die für die extrakorporale Zirkulation bei Herzoperationen notwendige Antikoagulation erfolgte mit Heparin (Thrombophob^{R}) in der Dosierung: Mittelwert aus 400 IE/kgKG und 9000 IE/m^{2} Körperoberfläche. Abhängig vom Verlauf der Operation und der geschätzten Dauer wurden nach einer Stunde 1/3 bis 1/2 der initialen Heparindosis nachinjiziert.

3.1.5. Gewinnung der Plasmen

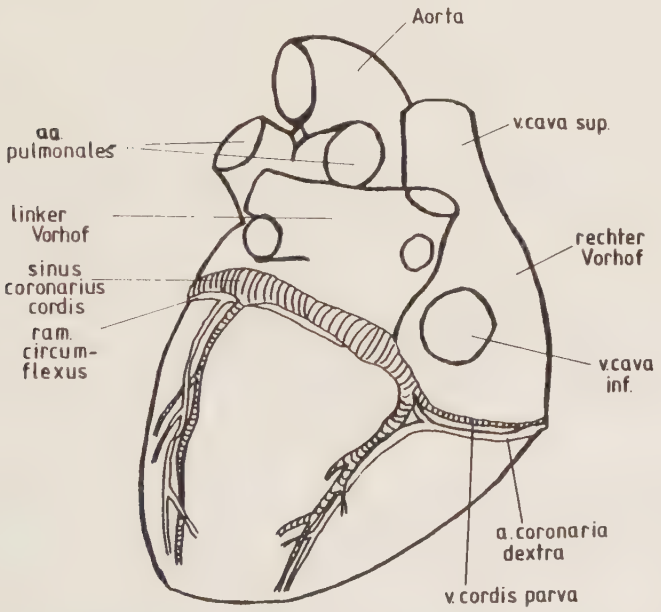

Abb. 11: Herz von dorsal

Zu drei festgelegten Zeitpunkten (unmittelbar nach Infusion und vollständiger Absaugung der kardioplegischen Lösung, am Ende und zehn Minuten nach Aufhebung des totalen cardio-pulmonalen Bypass) wurde gleichzeitig venöses, arterielles und aus dem Sinus coronarius cordis (Abb. 11) coronarvenöses Blut entnommen. Unter der Annahme der vollständigen Aufhebung der Blutgerinnung bei der hochdosierten Heparintherapie wurde ein Teil des Blutes ohne weitere Antikoagulation belassen. Ein anderer Teil des Blutes wurde jedoch zusätzlich mit EDTA behandelt. Das gewonnene Blut wurde zehn Minuten lang bei 3000 g zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und sofern es nicht direkt zur Bestimmung eingesetzt wurde bei -20°C aufbewahrt.

3.1.6. Gewinnung der Seren

2 ml des wie unter 3.1.6. beschrieben gewonnenen Blutes wurden ohne Behandlung mit EDTA in ein mit Rindertrypsin und Rinderthrombin beschicktes Probenröhrchen (FDP Sample Tube) gegeben, 0,2 ml Reptilase R hinzugefügt und für fünf Minuten bei 37°C inkubiert. Das nach dieser Behandlung geronnene Blut wurde zehn Minuten lang bei 3000 g zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bis zur Aufarbeitung bei -20°C aufbewahrt.

3.2. Labormethoden

3.2.1. Praekallikrein (28, 43, 127, 129)

Testprinzip:

Durch einen Kontaktaktivator z.B. Cephotest® wird der Fak-

tor XII aktiviert. Kallikrein wird daraufhin durch Faktor XIIa und high molecular weight (HMW) Kininogen aus Praekallikrein freigesetzt. Das so gebildete Kallikrein katalysiert die Abspaltung von p-Nitroanilin (pNA) von dem chromogenen Substrat. Die in einer bestimmten Zeit freigesetzte Menge Farbstoff wird, nach Abstoppen der Reaktion mit Essigsäure, im Photometer bei 405 nm gemessen und mit der erhaltenen Extinktion die Menge an Praekallikrein im Plasma im Vergleich gegen ein Normalkollektiv bestimmt (Abb. 12).

Abb. 12: Testprinzip der Praekallikreinbestimmung mittels chromogenem Substrat

Reagenzien:

a) Substrat:
25 mg Substrat S-2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA·2HCl) werden 6,8 ml destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung ist bei 2°C bis 8°C ca. zwei Monate haltbar.

b) Aktivator:
Ein Teil Cephotest® wird mit neun Teilen destilliertem Wasser verdünnt. Die Lösung ist bei 20 - 25°C einen Arbeitstag lang haltbar.

c) Puffer-Lösung:
6,1 g Tris und 0,7 g NaCl werden in 800 ml destilliertem

Wasser gelöst und mit 1 mol/l HCl bei 25°C auf pH 7,8 eingestellt. Die Lösung wird mit destilliertem Wasser auf 1000 ml aufgefüllt. Sie ist bei 2°C bis 8°C aufbewahrt mindestens sechs Monate haltbar.

d) 50%ige Essigsäure

Probenbereitung:

50 µl Patientenplasma werden mit 600 µl Tris Puffer pH 7,8 verdünnt. Diese Probenverdünnung wird zur Praekallikreinbestimmung eingesetzt. Da Praekallikrein kälteaktivierbar ist (28), muß darauf geachtet werden, daß die Plasmaproben nicht bei Temperaturen unter 10°C aufbewahrt werden. Einfrieren bei -20°C hat jedoch nur einen geringfügigen Einfluß (43).

Eichkurve:

Praekallikrein-aktivität (%dN)	Tris Puffer pH 7,8 (µl)	Plasmaverdünnung 0,5 : 2,1 (µl)
25	900	100
50	800	200
75	700	300
100	600	400
125	500	500

Tab. 5: Verdünnungen zur Erstellung einer Praekallikrein--Eichkurve

500 µl eines EDTA-Plasmapools von zehn gerinnungsgesunden Spendern werden mit 2,1 ml Tris Puffer pH 7,8 verdünnt. Es folgt eine weitere Verdünnung nach Tab. 5. Die erhaltenen Plasmaverdünnungen werden ohne weitere Verdünnung di-

rekt in die Bestimmungsmethode eingesetzt. Es wird eine Eichkurve zwischen 25% und 125% der Norm erhalten.

Testdurchführung:

800 µl Cephotestverdünnung werden 5 - 6 Minuten im Wasserbad auf 37° erwärmt. 100 µl Plasmaverdünnung werden hinzugegeben, gemischt und weitere zwei Minuten bei 37°C inkubiert. Danach werden 100 µl S-2302-Lösung hinzupipettiert und sofort gemischt. Nach genau 60 Sekunden Inkubation bei 37°C wird die Reaktion mit 100 µl 50% Essigsäure gestopt. Für jede Plasmaprobe muß ein Probenleerwert erstellt werden. Dieser besteht aus 800 µl Cephotestverdünnung, 100 µl Plasmaverdünnung, 100 µl Essigsäure 50% und 100 µl H_2O dest.. Es wird die Extinktionsdifferenz zwischen Probe und Probenleerwert bei 405 nm im Photometer bestimmt. Die Auswertung erfolgt gegen die Eichkurve.

3.2.2. Fibronectin (21, 80)

Testprinzip:

Bei dem eingesetzten kommerziellen Test handelt es sich um einen turbidimetrischen Immuno-Assay. Eine Antigen - Antikörper Reaktion führt bei diesem Test zu einer Trübung, die nach einer definierten Zeit im UV - Photometer bei 365 nm bestimmt wird. Ausgewertet wird gegen eine, täglich neu zu erstellende Bezugskurve.

Reagenzien:

a) Antiserum:
Die dem Test-Kit entnommene Antiserumlösung wird mit zehn Teilen des mitgelieferten Puffers verdünnt. Diese Lösung

ist bei $4^{o}C$ sieben Tage stabil.

b) Fibronectinstandards:
Fibronectin Standardlösungen zwischen 0 und 1000 µg/ml werden dem Test-Kit entnommen. Sie werden direkt in den Test eingesetzt. Eine 200 µg/ml Kontrollösung, die gleichfalls dem Test-Kit entnommen wird, wird ebenso direkt in den Test eingesetzt.

Testdurchführung:

Die Reaktion wird in der Küvette, die im Photometer steht, vorgenommen. Hierzu werden 1000 µl der Antiserumverdünnung in der Küvette vorgeleget. Sofort nachdem 10 µl des zu testenden Patientenplasmas zugefügt sind, wird mit einem Einmal-Rührspatel durchgemischt. Nach genau 60 Sekunden wird das erste Mal, nach genau 10 Minuten das zweite Mal die Extinktion abgelesen. Die Extinktionsdifferenz dieser beiden Messungen wird gegen die Bezugskurve abgelesen.

3.2.3. Fibrin-Monomere - lösliches Fibrin (22)

Testprinzip (22,130):

Wird eine Suspension menschlicher Erythrozyten, die mit menschlichen Fibrin-Monomeren (FM) beladen sind, zu einem FM haltigen Plasma gegeben, so kommt es zur Agglutination. Fibrinogen und Fibrinogen Spaltprodukte stören den Test nicht.

Reagenzien:

a) FM-Reagenz:

Das FM-Reagenz des FM-Kit (mit menschlichen Fibrin-Monomeren beladene menschliche Erythrozyten) werden mit 500 µl H_2O bidest. suspendiert. Die Haltbarkeit bei 8 - 12°C beträgt ungefähr zwei Stunden.

b) FM-Kontrollplasmen:
Die lyophilisierten FM-Kontrollplasmen (FM-Control positiv und FM-Control negativ) werden in 500 µl H_2O bidest. gelöst und frühestens zehn Minuten nach der Rekonstitution zum Test eingesetzt. Die Haltbarkeit der rekonstituierten Plasmen beträgt bei Raumtemperatur ca. zwei Stunden.

Testdurchführung:

100 µl Patientenplasma werden mit 50 µl FM-Reagenz versetzt und für zehn Minuten bei 37°C inkubiert. Ein Tropfen der so behandelten Reaktionsmischung wird auf einen Objektträger gebracht und sechs Minuten rotiert, bevor das Ergebnis im Vergleich zu den auf gleiche Weise behandelten Kontrollen beurteilt wird. Eine positive Agglutination muß als pathologisch gewertet werden.

3.2.4. Fibrinfällungen

Die erhaltnen Plasmen wurden nach dem Auftauen vor - und nach zehn minütiger Zentrifugation auf den Gehalt an Fibrinpräzipitaten geschätzt.

3.2.5. Fibrinogen-Spaltprodukte (FDP) (44, 155, 250)

Testprinzip (44, 250):

Mit menschlichem Fibrin beladene, formalinfixierte Schafserythrozyten werden mit Anti-Fibrinogen-Serum agglutiniert. Durch Anwesenheit von FDP in ausreichend großer Menge wird diese Agglutinationsreaktion aufgehoben. Der Einsatz verschieden hoher Verdünnungen des zu testenden Serums ermöglicht es, den Gehalt an FDP eines Serums semiquantitativ abzuschätzen.

Reagenzien:

a) Pufferlösung:
Das dem kommerziellen Test-Kit beigefügte Pufferkonzentrat wird 1 : 5 verdünnt. Es enthält dann :

3,72 g Na_2HPO_4
6,64 g KH_2PO_4
14,70 g Na-Citrat
14,00 g NaN_3

und 4 ml an Schafserythrozytren vorabsorbiertes Pferdeserum pro Liter Pufferlösung. Der Puffer ist mit Zitronensäure auf pH 6,4 eingestellt.

b) Testerythrozyten:

Die 2,5%ige Suspension formalinfixierter, mit menschlichem Fibrinogen beladener Schafserythrozyten wird zentrifugiert, der Puffer entfernt und die Zellen in der gleichen Menge frischem Puffer resuspendiert.

c) Anti-Fibrinogen-Serum:
Das dem kommerziellen Test-Kit entnommene lyophilisierte Anti-Fibrinogen-Serum wird mit 2,5 ml Puffer unter vorsichtigem Schwenken rekonstituiert. Die erhaltene Anti-Fibrinogen-Serum-Lösung kann bis zu einem Monat bei $-20^{o}C$ aufbewahrt, sollte aber nur einmal eingefroren werden.

d) Fibrinogen Standard:
Der dem kommerziellen Test-Kit entnommene, lyophilisierte Fibrinogen Standard wird mit 500 µl H_2O dest. unter vorsichtigem Schwenken rekonstituiert. Es wird ein Standard von 10 µg/ml erhalten. Der Standard kann ca. einen Monat bei -20°C aufbewahrt, sollte aber nur einmal eingefroren werden.

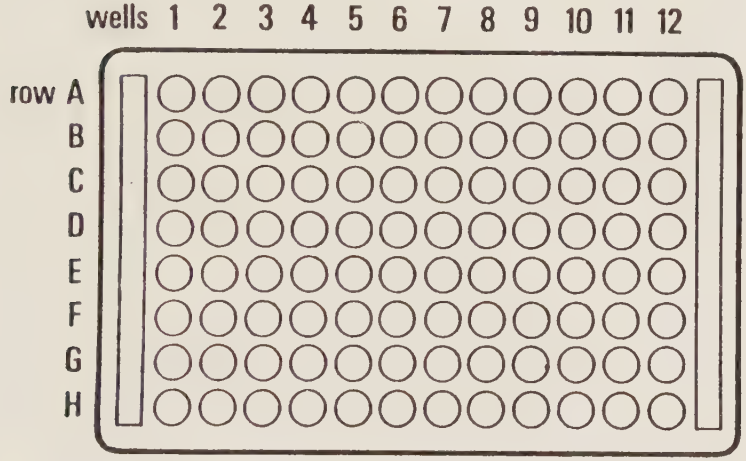

Abb. 13: Microtiterplatte wie sie für den FDP-Test verwendet wurde

Testdurchführung:

In der Reihe A einer Microtiterplatte (Abb. 13) werden in die Vertiefungen 2 - 10 je ein Tropfen, in Vertiefung 11 zwei Tropfen der Pufferlösung mit einer 0,025 ml Tropfpipette gegeben. In den Reihen B - H wird (entsprechend

der Anzahl der zu untersuchenden Seren) je ein Tropfen (0,025 ml) Pufferlösung in die Vertiefungen 2 - 9 und 12 gegeben. Je ein Tropfen (0,025 ml) Fibrinogen Standard werden in Reihe A den Vertiefungen 1 und 2 zugefügt, desgleichen werden in den Reihen B - H (entsprechend der Anzahl der zu untersuchenden Seren) je ein Tropfen unverdünntes Serum zugetropft. Der Inhalt der Vertiefung 2 der Reihe A wird mit einem Mikrodilutor (0,025 ml) vermischt und ein Teil in die Vertiefung 3 übertragen. Man fährt auf die gleiche Weise bis zur Vertiefung 9 fort, aus der ein Teil verworfen wird. In gleicher Weise verfährt man in Reihe B - H. Man erhält so eine Verdünnungsreihe zwischen 1 : 1 und 1 : 256. Nun wird in Reihe A in die Vertiefungen 1 - 10, in den Reihen B - H in die Vertiefungen 1 - 9 je ein Tropfen des rekonstituierten Antiserum gegeben. Durch vorsichtiges seitliches Beklopfen wird der Inhalt der Vertiefungen durchmischt und eine Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird in Reihe A zu den Vertiefungen 1 - 11 und zu den Vertiefungen 1 - 9 und 12 in den Reihen B - H je ein Tropfen der frisch resuspendierten Test-Erythrozyten getropft. Nach abermaligem vorsichtigem Mischen läßt man die Mikrotiterplatte für zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur stehen. Das Ergebnis kann in den folgenden 12 Stunden abgelesen werden.

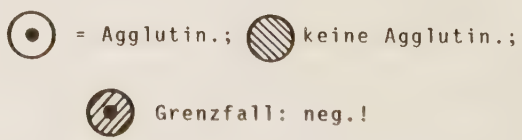

Abb. 14: Auswertung des FDP-Hämagglutinationshemmtest

Reihe A gibt die geringste FDP-Konzentration, die noch eine vollständige Agglutination hervorruft. Die Reihen B - H können durch den Vergleich mit der Reihe A ausgewertet werden. In Vertiefung 11 und 12 der Reihen A - H darf keine Agglutination beobachtet werden. Tritt dennoch Agglutination auf, muß das Ergebnis der Testung als unspezifisch gewertet werden.

3.2.6. Antithrombin III (20)

Testprinzip (20, 220, 254):

Der Progressivinhibitor AT III (2, 16, 36, 96, 136, 177, 197) wird durch Heparin in einen Sofortinhibitor umgewandelt, indem Heparin mit AT III einen 1 : 1 Komplex bildet (96, 200). Läßt man diesen Inhibitorkomplex auf eine definierte Menge Thrombin wirken, so wird ein entsprechender Teil des Thrombin irreversibel gehemmt (136, 199, 208). Indem man die Enzymaktivität des nicht gehemmten Thrombinrestes bestimmt, kann man auf die vorhandene Menge AT III zurückschließen.

$$\text{AT III} + \text{Heparin} \longrightarrow (\text{AT III Heparin})$$

$$(\text{AT III Heparin}) + \text{Thrombin (Überschuß)} \longrightarrow (\text{AT III Thrombin}) + \text{Heparin} + \text{Thrombin (Rest)}$$

$$\text{Tos-Gly-Pro-Arg-pNA} + H_2O \xrightarrow{\text{Thrombin (Rest)}} \text{Tos-Gly-Pro-Arg-OH} + \text{pNA}$$

Abb. 15: Testprinzip der AT III Bestimmung mittels chromogener Substrate

Die Indikatorreaktion zur Bestimmung des Thrombinrestes

ist die Proteolyse eines für Thrombin spezifischen chromogenen Substrates, in der vorliegenden Untersuchung des Tos-Gly-Pro-Arg-pNA · AcOH (Chromozym TH). Von diesem Substrat wird eine pNA-Gruppe abgespalten, deren gelbe Farbe bei 405 nm im Photometer bestimmt werden kann.

Reagenzien:

a) Substrat:
Das lyophilisierte Substrat, das dem Test-Kit entnommen wird, wird in 4 ml H_2O dest. gelöst. Es wird eine Lösung der Konzentration 150 mmol/l erhalten. Diese Substratlösung kann, bei 4^oC aufbewahrt, bis zu einem Monat verwendet werden.

b) Thrombin:
Das dem Test-Kit entnommene lyophilisierte Thrombin wird in 3 ml H_2O dest. gelöst. Man erhält eine Thrombinlösung des Gehalts: 0,5 U/ml. Die Lösung ist bei 4^oC ungefähr zwei Wochen haltbar.

c) Puffer:
Das dem Test-Kit entnommene Pufferkonzentrat wird 1 : 10 verdünnt. Der erhaltene Puffer enthält:

12,2 g Tris
1750 USP-Einheiten Heparin
6500 IU Aprotinin
8,5 g NaCl

pro Liter Puffer und ist mit HCl auf pH 8,1 eingestellt. Die Haltbarkeit des Puffers beträgt bei 4^oC ungefähr einen Monat.

d) Essigsäure 20%

Testdurchführung:

Die Thrombinlösung wird im Verhältnis 1 + 20 mit dem Puffer gemischt. Diese Lösung muß am gleichen Tag verbraucht werden.

2 ml der auf diese Weise hergestellten Reagenzmischung werden mit 100 µl Patientenplasma versetzt, gemischt und für fünf Minuten bei 30°C inkubiert. Nach dieser Zeit werden 200 µl der Substratlösung hinzupipettiert, sofort gemischt und die Reaktion nach genau zwei Minuten durch Zugabe von 1 ml 20%iger Essigsäure gestopt. Die Extinktion wird im Photometer bei 405 nm gegen einen Leerwert - bestehend aus 200 µl Substratlösung, 1 ml 20%ige Essigsäure und 100 µl einer 0,9%igen NaCl-Lösung - gemessen. Die Extinktionsdifferenz mit dem Faktor 87 multipliziert ergibt die AT III Aktivität in IU/ml (Normalwerte bei 30° Reaktionstemperatur: 13,5 - 20 IU/ml; 100% Wert 16,8 IU/ml (23)).

3.2.7. Plasminogen (42)

Testprinzip (42, 60, 218):

Durch Reaktion mit einem Überschuß an Streptokinase wird aus Plasminogen ein Komplex mit enzymatischer Aktivität gebildet (42, 60, 124, 190, 194). Diese Plasminogen--Streptokinase-Komplex ist in der Lage, von einem spezifischen chromogenen Substrat - in der vorliegenden Untersuchung H-D-Val-Leu-Lys-pNA•2HCl (S-2251) - eine pNA--Gruppe abzuspalten. Da Streptokinase im Überschuß eingesetzt wird, ist die vorliegende Plasminogenmenge vollständig aktiviert, sodaß man aus der in einer bestimmten

Zeiteinheit freigesetzten Menge pNA auf die vorliegende Menge Plasminogen rückschließen kann. Der freigesetzte Farbstoff wird bei 405 nm im Photometer gemessen und gegen eine Eichkurve zwischen 25% und 100% eines Vergleichskollektives gerinnungsgesunder Spender abgelesen.

Plasminogen + Streptokin. ⟶ (Plasminogen Streptokin.)

$$\text{H-D-Val-Leu-Lys-pNA} + H_2O \xrightarrow{\text{(PLG Streptk.)}} \text{H-D-Val-Leu-Lys-OH} + \text{pNA}$$

Abb. 16: Testprinzip der Plasminogenbestimmung mittels chromogener Substrate

Reagenzien:

a) Substrat
25 mg Substrat H-D-Val-Leu-Lys-pNA (S-2251) werden in 15ml H_2O dest. gelöst. Die Lösung ist, bei 2 - 8°C aufbewahrt, ca. sechs Monate haltbar.

b) Aktivator:
Streptokinase wird auf eine Konzentration von 10 000 IU/ml mit destilliertem Wasser verdünnt.

c) Puffer:
6,1 g Tris und 0,7 g NaCl werden in 800 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 1 mol/l HCl bei 25°C auf pH 7,4 eingestellt. Die Lösung wird mit H_2O dest. auf 1000 ml aufgefüllt. Sie ist bei 2 - 8°C mindestens sechs Monate haltbar.

d) Substrat-Puffer-Lösung:
Die Substratlösung und der Puffer werden im Verhältnis

2 : 5 gemischt. Die erhaltene Lösung ist bei Raumtemperatur maximal drei Tage haltbar.

e) Essigsäure 50%

Eichkurve:

Ein EDTA-Plasma Pool von zehn gerinnungsgesunden Spendern wird nach Tab. 6 verdünnt. Die erhaltenen Verdünnungen werden wie die Plasmaproben behandelt. Es resultiert eine Eichkurve zwischen 25% und 100 % der Norm.

Plasminogen (%)	Plasma-Pool (µl)	Puffer (µl)
25	25	75
50	50	50
75	75	25
100	100	--

Tab. 6: Verdünnungsreihe zur Erstellung einer Plasminogen-Eichkurve

Testdurchführung:

50 µl der zu untersuchenden Patientenplasmen werden mit 2 ml Puffer verdünnt. 200 µl dieser Plasmaverdünnung werden bei 37°C im Wasserbad fünf Minuten lang erwärmt, danach werden 100 µl Streptokinaselösung (10 000 IU/ml) zugesetzt und weitere zehn Minuten im Wasserbad bei 37°C belassen. Nachdem 700 µl der Substrat-Puffer-Lösung hinzupipettiert wurden wird sofort gemischt und weitere drei Minuten bei 37°C inkubiert, bevor man die Reaktion mit 100 µl einer 50%igen Essigsäure stopt. Die Extinktion wird bei 405 nm im Photometer gegen einen Probenleerwert, bestehend aus 200 µl Plasmaverdünnung, 100 µl 50%ige

Essigsäure und 800 µl H_2O dest., gemessen. Die Auswertung erfolgt mittels der aufgenommenen Eichkurve.

3.2.8. Plasmin

Die für Plasminogen beschriebene Bestimmungsmethode mit chromogenem Substrat wurde auch für die Bestimmung von Plasmin angewendet. Eine Abwandlung muß jedoch in einem Punkt erfolgen. Da das bereits aktive Plasmin gemessen werden soll erfolgt die Bestimmung ohne weitere Aktivierung durch Streptokinase. Die Beurteilung erfolgt gegen den Extinktions-Mittelwert, der bei der Messung eines Plasmapools von zehn gerinnungsgesunden Spendern erhalten wird.

3.2.9. Acetacetat (151)

Probenbereitung:

5 ml Blut werden sofort nach der Gewinnung durch Schütteln mit der gleichen Menge eiskalter Perchlorsäure (1,0 N) enteiweißt, bei 4°C und 5000 g zehn Minuten lang zentrifugiert und der Überstand am selben Tag weiterverarbeitet.

Testprinzip:

Acetacetat wird durch die ß-Hydroxybutyratdehydrogenase (ß-HBDH) reversibel zu ß-Hydroxybutyrat reduziert. Dieses Gleichgewicht kann durch Anwendung eines hohen Überschußes des erforderlichen Coenzyms in reduzierter Form (NADH) in Richtung auf das Produkt (ß-Hydroxybutyrat)

verschoben werden. Der NADH Verbrauch kann durch die Abnahme der Extinktion bei 340 nm - ein Bereich in dem NAD^+ nicht absorbiert - im Photometer quantitativ bestimmt werden.

$$\text{Acetacetat} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow{\text{ß-HBDH}} \text{ß-Hydroxybutyrat} + NAD^+$$

Reagenzien:

a) Phosphatpuffer:
13,6 g KH_2PO_4 werden in 1000 ml H_2O dest. gelöst. desgleichen werden 17,4 g K_2HPO_4 in 1000 ml H_2O dest. gelöst. Gleiche Volumen der beiden Lösungen werden nun gemischt und der pH-Wert mit einer Glaselektrode kontrolliert (pH = 6,8). Man erhält einen 0,1 M Phosphatpuffer.

b) Kalilauge 20%

c) NADH-Lösung (6mmol/l)

d) ß-HBDH-Lösung (5 mg Protein/ml)

Testdurchführung:

2 ml der Probe werden mit 1 ml des Phosphatpuffers und 0,1 ml der NADH-Lösung gemischt und die Extinktion als Leerwert im Photometer bei 340 nm und 1 cm Schichtdicke gemessen. Es werden 0,01 ml der ß-HBDH-Lösung hinzupipettiert, gemischt und nach 20 Minuten die Extinktion erneut bestimmt. Aus der Extinktionsdifferenz errechnet sich die Acetacetatkonzentration nach der Formel:

$$c\ (\mu mol/ml) = 0{,}249\ \Delta E$$

3.2.10. ß-Hydroxybutyrat (252)

Probenbereitung:

Die Probenbereitung erfolgt wie unter 3.2.9. Acetacetat beschrieben.

Testprinzip:

ß-Hydroxybutyrat wird durch die ß-Hydroxybutyratdehydrogenase (3-HBDH) reversibel zu Acetacetat oxydiert. Dieses Gleichgewicht kann durch Anwendung eines hohen Überschußes des erforderlichen Coenzyms in oxydierter Form (NAD^+) in Richtung auf das Produkt (Acetacetat) verschoben werden. Das dabei entstehende NADH kann durch die Zunahme der Absorption bei 340 nm - ein Bereich in dem NAD^+ nicht absorbiert - im Photometer quantitativ bestimmt werden.

$$\text{ß-Hydroxybutyrat} + NAD^+ \xrightarrow{\text{ß-HBDH}} \text{Acetacetat} + NADH + H^+$$

Reagenzien:

a) Tris-Puffer:
2,42 g Tris werden in 100 ml H_2O dest. gelöst, 6 ml HCL (1 N) zugesetzt und die Mischung mit H_2O dest. auf 200 ml aufgefüllt. Der pH-Wert (8,5) wird mit der Glaselektrode kontrolliert. Man erhält einen 0,1 M Trispuffer pH 8,5.

b) Hydrazin/Tris-Puffer:
1 ml Hydrazinhydrat, 20 mg EDTA 2 H_2O und 5 ml HCl (1 N) werden gemischt und mit 20 ml Trispuffer verdünnt. Der Hydrazin/Tris-Puffer muß täglich neu angesetzt werden.

c) Kalilauge 20%

d) NAD^+-Lösung (14mmol/l)

e) ß-HBDH-Lösung (5 mg Protein/ml)

Testdurchführung:

2 ml der Probe werden mit 1 ml des Hydrazin/Tris-Puffers und 0,1 ml der NAD^+-Lösung gemischt und die Extinktion als Leerwert im Photometer bei 340 nm und 1 cm Schichtdicke gemessen. Es werden 0,01 ml der ß-HBDH-Lösung hinzupipettiert, gemischt und nach 60 Minuten die Extinktion erneut abgelesen. Aus der Extinktionsdifferenz errechnet sich die ß-Hydroxybutyrat-Konzentration nach der Formel:

$$c\ (\mu mol/ml) = 0{,}249\ \triangle E$$

3.2.11. Lactat (85)

Probenbereitung:

1 ml Blut wird sofort nach der Gewinnung durch Schütteln mit 2 ml eiskalter Perchlorsäure (0,6 N) enteiweißt, bei 4^oC und 5000 g zehn Minuten lang zentrifugiert und der Überstand am selben Tag weiterverarbeitet.

Testprinzip:

Lactat wird durch die Lactatdehydrogenase (LDH) in Anwesenheit von NAD^+ zu Pyruvat reduziert. Dabei Entsteht NADH das bei 340 nm gegenüber NAD^+ eine zusätzliche Absorptionsbande aufweist. Man mißt die Zunahme dieser Absorptionsbande im Photometer.

$$\text{L-Lactat} + NAD^+ \xrightarrow{LDH} \text{Pyruvat} + NADH + H^+$$

Reagenzien:

a) Puffer Lösung:
Die Pufferlösung enthält:
0,5 mol Glycin
0,4 mol Hydrazin
pro Liter Pufferlösung und ist auf pH 9,0 eingestellt.

b) NAD-Lösung (27 mmol/l)

c) LDH-Lösung (650 U/ml)

Testdurchführung:

2 ml der Pufferlösung, 0,2 ml NAD-Lösung und 0,02 ml LDH-Lösung werden mit 0,2 ml der bereiteten Probe gemischt, und für eine Stunde bei 25°C im Wasserbad erwärmt. Anschließend wird die Extinktion im Photometer bei 340 nm und 1 cm Schichtdicke gegen einen Leerwert, bestehend aus 2 ml Pufferlösung, 0,2 ml Perchlorsäure 0,6 N, 0,2 ml NAD-Lösung und 0,02 ml der LDH-Lösung, gemessen. Die Lactatkonzentration errechnet sich nach der Formel:

$$c \text{ (mmol/l)} = 10{,}1 \triangle E$$

D) ERGEBNISSE

1. Praekallikrein (79)

Das gepoolte Plasma von zehn gerinnungsgesunden Spendern wurde auf seinen Praekallikreingehalt mittels chromogener Substrate untersucht (28, 33, 43, 48, 88, 254). Durch geeignete Verdünnungen wurde eine Eichkurve zwischen 25% und 125% erstellt (s. Material und Methoden) (Tab. 7; Abb. 17).

Konzentration	n	E	s
25 %	6	70	2,2
50 %	6	166,2	4,8
75 %	6	255	9,4
100 %	6	348	11,6
125 %	6	427,7	7,3

Tab. 7: Praekallikreineichkurve (EDTA-Plasmen)

Eine Präzisionskontrolle mittels zweier Seren ergab :

in d. Serie (n=15): Plasma A: x = 223,2 ± 6,8 (3,0%)
Plasma B: x = 90,9 ± 6,3 (6,9%)

v. Tag zu Tag (n=5): Plasma A: x = 225, ± 12,8 (5,7%)
Plasma B: x = 92,5 ± 3,4 (3,7%)

Aus Heparin behandelten Plasmen konnte keine Bezugskurve erstellt werden. Die bis 100% der Norm erhaltenen Extinktionen lagen unter 0,020 (Abb. 18). Durch widerholte Ein- und Ausfrierzyklen war die meßbare Kallikreinaktivität deutlich steigerbar. Nach dreimaligem Ein- und Ausfrieren erreichte sie dann in den Heparinplasmen ein Plateau (Tab. 8; Abb. 19).

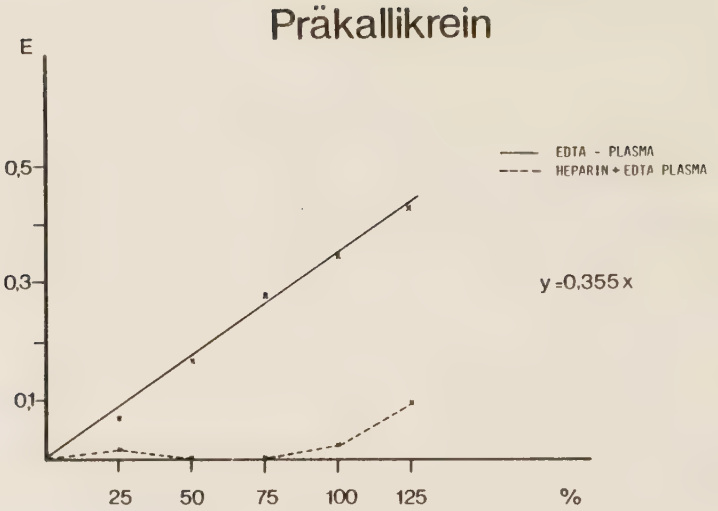

Abb. 17: Praekallikrein Eichkurven

Anzahl der Ein- und Ausfrierungszyklen	Heparin	Heparin + EDTA
0	19	10
1	38	18
2	68	32
3	126	62
4	129	--

Tab. 8: Aktivierbare Kallikreinaktivität in Abhängigkeit von der Anzahl der Ein- und Ausfrierzyklen (Rohwerte der Extinktion)

In den allein mit Heparin antikoagulierten Plasmen waren höhere Kallikreinaktivitäten freisetzbar als in den zu-

sätzlich mit EDTA behandelten Plasmaproben. Der Anstieg der freisetzbaren Kallikreinaktivität nach mehrmaligem Einfrieren und Auftauen war langsamer. Er wurde nach vier Zyklen nicht weiter verfolgt (Tab. 8; Abb. 19).

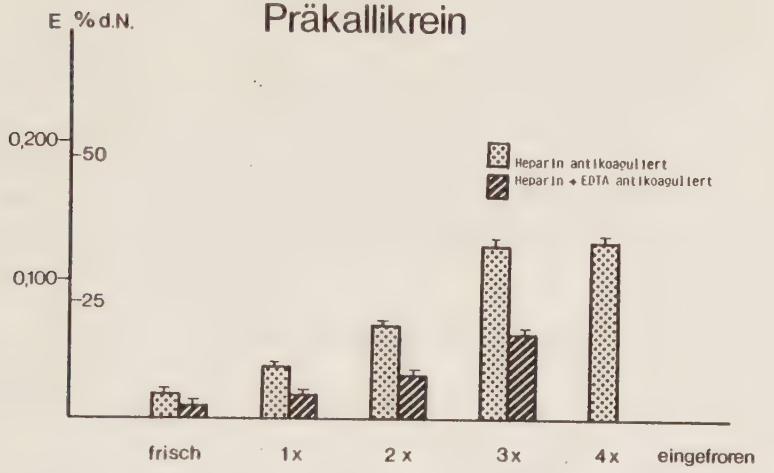

Abb. 18: Aktivierbare Kallikreinaktivitäten in Äbhängigkeit der Anzahl der Ein- und Ausfrierzyklen (Rohwerte der Extinktion)

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Kallikreinaktivitäten nach ein- und nach fünfmaligem Ein- und Ausfrieren ermittelt. (Tab. 9; Abb. 19). Auch hier sind in den doppelt antikoagulierten Plasmen nur geringere Kallikreinaktivitäten meßbar als in den ausschließlich Heparin behandelten Plasmen. Diese Aktivitätsunterschiede waren nach einmaligem Ein- und Ausfrieren wegen der großen Streuung nicht-, nach fünfmaligem Ein- und Ausfrieren

Heparin-Plasmen:

Gefrierzyklen	1	5
venös:		
Beginn d. totalen CPB	80,4 ± 48,5	159,9 ± 34,3
Ende des totalen CPB	72,8 ± 46,4	157,8 ± 32,1
10' nach totalem CPB	73,2 ± 48,5	152,3 ± 32,7
arteriell		
Beginn d. totalen CPB	83,3 ± 46,9	162,3 ± 50,4
Ende des totalen CPB	74,2 ± 46,4	155,6 ± 26,4
10' nach totalem CPB	74,8 ± 46,7	154,4 ± 44,6
coronarvenös		
Beginn d. totalen CPB	75,3 ± 50,4	167,2 ± 48,0
Ende des totalen CPB	70,5 ± 48,2	166,6 ± 29,2
10' nach totalem CPB	65,3 ± 45,3	161,6 ± 31,2

Tab. 9a: Aktivierbare Kallikreinaktivitäten während des totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation nach ein- und fünfmaligem Ein- und Ausfrieren

Heparin + EDTA - Plasmen:

Gefrierzyklen	1	5
venös		
Beginn d. totalen CPB	57,5 ± 33,2	123,8 ± 22,1
Ende des totalen CPB	56,5 ± 43,6	115,2 ± 15,9
10' nach totalem CPB	51,5 ± 42,8	117,1 ± 15,9
arteriell		
Beginn d. totalen CPB	67,2 ± 50,8	135,7 ± 28,4
Ende des totalen CPB	63,7 ± 51,7	102 ± 17,8
10' nach totalem CPB	60,3 ± 53,5	123,1 ± 19,3
coronarvenös		
Beginn d. totalen CPB	70,9 ± 49,3	145,8 ± 27,1
Ende des totalen CPB	60,5 ± 51,8	106,1 ± 15,5
10' nach totalem CPB	52,4 ± 44,9	108,4 ± 21,7

Tab. 9b: Aktivierbare Kallikreinaktivitäten während des totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation nach ein- und fünfmaligem Ein- und Ausfrieren

jedoch signifikant ($p<0,005$) mit Ausnahme der Bestimmungen: arteriell ($p<0,05$) und coronarvenös ($p<0,1$) vor totalem cardio-pulmonalem Bypass (CPB).

Der Abfall der freisetzbaren Kallikreinaktivität über den Untersuchungszeitraum war nur coronarvenös bei doppelter Antikoagulation und nach fünfmaligem Ein- und Ausfrieren signifikant ($p<0,005$). Es konnte keine Abhängigkeit von der Dauer des totalen CPB festgestellt werden.

Die Mittelwerte der Heparinplasmen nach ein- und fünfmaligem Ein- und Ausfrieren liegen signifikant ($p<0,005$) unter dem Normalwert, jedoch auf der Höhe des bei Heparinplasmen gerinnungsgesunder Spender nach dreimaligem Ein- und Ausfrieren erreichten Plateaus.

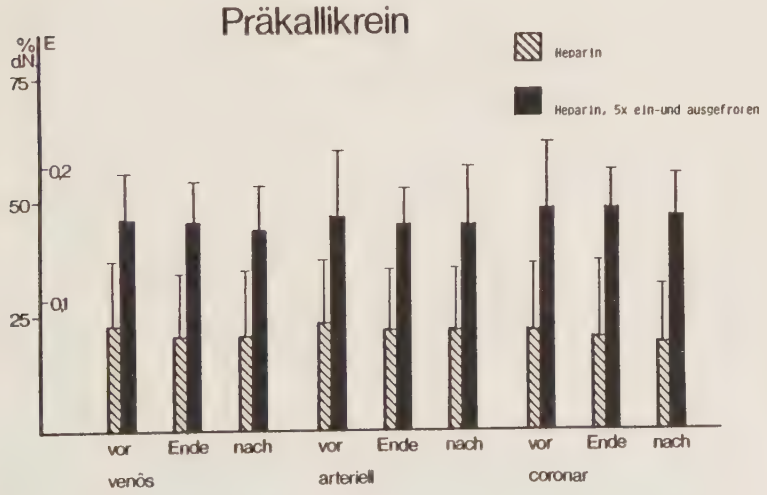

Abb. 19a: Aktivierbare Kallikreinaktivität während bis 10' nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation nach ein- und fünfmaligem Ein- und Ausfrieren

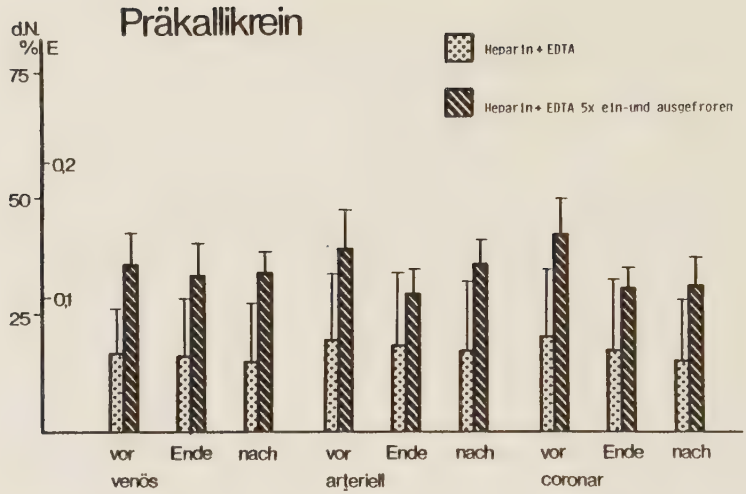

Abb. 19b: Aktivierbare Kallikreinaktivität während bis 10' nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation nach ein- und fünfmaligem Ein- und Ausfrieren

2. Fibronectin (78, 80)

Der Fibronectinspiegel wurde mittels eines turbidimetrischen Immuno-Assay, der kommerziell erhältlich ist, bestimmt (s. Material und Methoden) (21). Zunächst wurde hierzu die Präzision des Tests unter den verschiedenen Antikoagulationsverfahren mittels frisch gewonnener Kontrollplasmen ermittelt (Tab. 10). Die Bestimmungsgenauigkeit ist mehr oder minder unabhängig von der Wahl des Antikoagulationsverfahrens, sofern frisch gewonnene Plasmen eingesetzt werden.

Antikoagulans	EDTA	Heparin	EDTA + Heparin
n	10	10	10
x (µg/ml)	362	399	383
s (µg/ml)	37,2	31,5	46,9
v (%)	10,3	7,9	12,2

Tab. 10: Präzission der Fibronectinbestimmung mit dem turbidimetrischen Immuno-Assay für frisch gewonnene Plasmen

Werden die Plasmen jedoch eingefroren und erst nach einigen Tagen analysiert, ergibt sich ein anderes Bild (Tab. 11). Der Fibronectingehalt der Heparinplasmen ist nur noch mit sehr großer Streuung zu bestimmen (Varianzanalyse: $p < 0,01$). Darüber hinaus fallen die Mittelwerte der Heparinplasmen nicht signifikant um ca. 10%, die mit Heparin plus EDTA antikoagulierten Proben sogar hoch signifikant auf ca. 58% des Ausgangswertes ab ($p < 0,01$).

Antikoagulans	EDTA	Heparin	EDTA + Heparin
n	10	10	10
x (µg/ml)	346	353	222
s (µg/ml)	46,4	112,2	70,0
v (%)	13,4	31,7	31,5

Tab. 11: Präzision der Fibronectinbestimmung mit dem turbidimetrischen Immuno-Assay von Ein- und Ausgefrorenen Plasmen

Von zehn Patienten (09 - 18) wurden die Plasmen zum frühest möglichen Zeitpunkt analysiert (Tab. 12, Abb. 20). Im Rahmen der Bestimmungsgenauigkeit wurden im venösen, arteriellen und coronarvenösen Blut die gleichen Fibronectinkonzentrationen gemessen.

Heparin Plasmen:

	Beginn tCPB	Ende tCPB	10' nach tCPB
venös			
x (µg/ml)	261,5	242,5	231,5
s (µg/ml)	83,7	80,6	72,5
v (%)	32	33	31,3
arteriell			
x (µg/l)	252	223	228,5
s (µg/ml)	69,7	64,5	76,8
v (%)	27,7	28,9	33,6
coronarvenös			
x (µg/ml)	250	242	226,5
s (µg/ml)	70,4	66,9	66,4
v (%)	28,2	27,6	29,3

Tab. 12a: Fibronectinspiegel in den Heparinplasmen von 10 Patienten während bis 10' nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

Heparin + EDTA Plasmen:

	Beginn tCPB	Ende tCPB	10' nach tCPB
venös			
x (µg/ml)	243	239	236,5
s (µg/ml)	61,1	71,3	61,2
v (%)	25,1	29,8	25,9
arteriell			
x (µg/ml)	243,5	242,5	235
s (µg/ml)	77,6	75,	72,7
v (%)	30,	31,	29,7
coronarvenös			
x (µg/ml)	258,5	241	245
s (µg/ml)	70,4	66,9	66,4
v (%)	30,	31,	29,7

Tab. 12b: Fibronectinspiegel in den doppelt antikoagulierten Plasmen von 10 Patienten während bis 10' nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

Über den Beobachtungszeitraum nahmen die Fibronectin-

spiegel geringfügig jedoch nicht signifikant ab - signifikant nur arteriell zwischen vor- und Ende- (Wilcoxon: $p < 0,05$) und zwischen vor- und 10' nach totalem CPB (Wilcoxon: $p < 0,01$) sowie coronarvenös zwischen vor- und 10'nach totalem CPB (Wilcoxon: $p < 0,01$). In den doppelt antikoagulierten Plasmen wurden keine signifikanten Änderungen beobachtet.

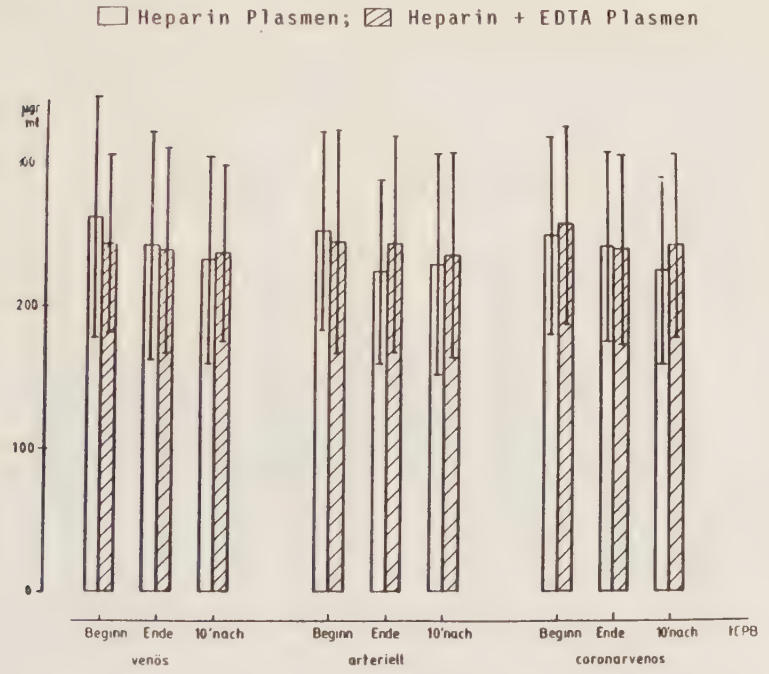

Abb. 20: Fibronectinspiegel in den Plasmen von 10 Patienten während bis 10' nach dem totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

Die mittlere Fibronectinkonzentration im EDTA-Plasma von zehn gerinnungsphysiologisch gesunden Probanden wurde mit

311 µg/ml ermittelt (s = 47 µg/ml; v = 15,1 %). Dieser Wert stehen in Übereinstimmung mit den lasernephelometrisch (76) und immunologisch (161) ermittelten Fibronectinkonzentrationen. Die bei totalem aorto-coronaren Bypass gefundenen Fibronectinspiegel liegen demgegenüber schon initial um ca 20 % niedriger ($p < 0{,}025$).

3. Fibrin-Monomere ÷ Fibrin (78)

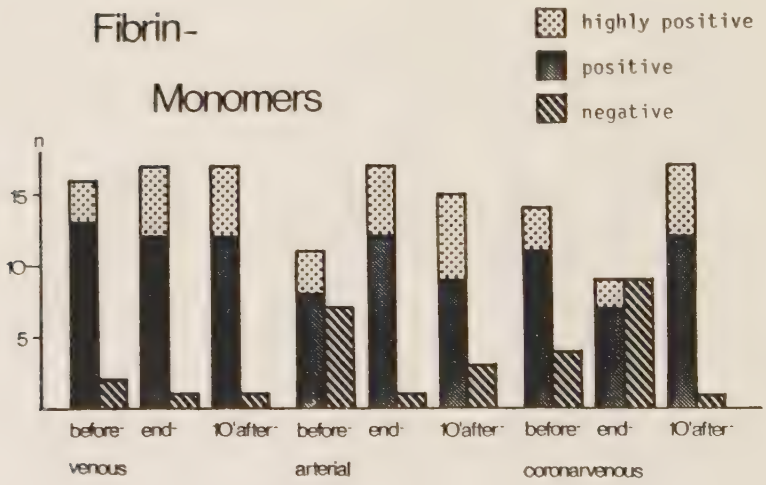

Abb. 21: Fibrin-Monomere in den Heparinplasmen von 18 Patienten während bis 10 Minuten nach dem totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation. Die Bestimmung erfolgte aus einmal eingefrorenen Plasmen.

Zum Nachweis von löslichem Fibrin (Fibrin-Monomere) wurde ein kommerzieller Hämagglutinationstest eingesetzt (22, 130, 166) (s. Material und Methoden)

(Abb. 21). Dieser Test wird von FDP nicht gestört (130, 166). Es wurden ausschließlich Heparin-Plasmen getestet.

Eine Abhängigkeit des Nachweises von Fibrin-Monomeren in den Patientenplasmen von der Dauer des totalen CPB wurde nicht beobachtet.

Überraschender Weise zeigten sich in der überwiegenden Anzahl der Proben nach dem Auftauen fädig-flockige, weiße Präzipitate. Diese wurden auf ihre Quantität geschätzt (Abb. 22).

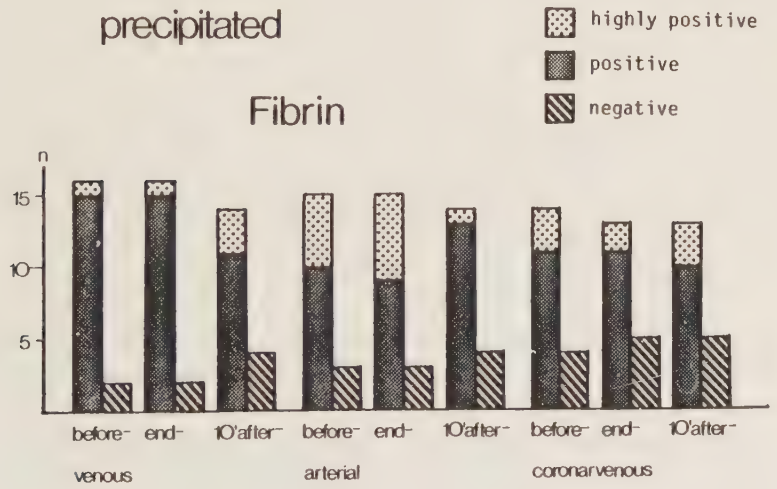

Abb. 22: Geschätzte Menge der Präzipitate in den Heparinplasmen von 18 Patienten während des totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation nach Einfrieren und Auftauen

Diese Niederschläge wurden nach fünfmaligem Waschen mit

0,9%iger NaCl-Lösung mittels eines kommerziellen Hämagglutinationstestes zum Nachweis einer antigenen Fibrin--Determinante (155, 250) auf diese antigene Struktur untersucht. Der Test war in hohem Maße positiv.

Die Präzipitate konnten durch Erwärmen auf 37°C auch nach 30 Minuten nicht wieder gelöst werden. Diese Befunde sprechen sowohl gegen ein Kryopräzipitat des Fibronectin (cold insoluble globulin) als auch gegen ein Kryopräzipitat der Fibrin-Monomere. Es handelt sich daher mit hoher Wahrscheinlichkeit um gefälltes Fibrin.

Eine Präzipitation wie in den Heparinplasmen trat in den Heparin plus EDTA antikoagulierten Plasmen nicht auf.

4. Fibrinogen-Spaltprodukte (FDP)

Zur Untersuchung kamen Seren, die durch Wirkung von Thrombin und Reptilase R auf das intraoperativ gewonnene Heparinblut erhalten wurden. Die FDP-Bestimmung erfolgte mit einem kommerziellen Test (44, 250) (s. Material und Methoden).

In einer großen Anzahl der Seren (alle Seren von 5 der 18 in die Untersuchung einbezogenen Patienten) wurde eine unspezifische Agglutination beobachtet. In den verbleibenden Seren konnten keine FDP nachgewiesen werden.

5. Antithrombin III (AT III)

Die Aktivitäten des AT III in den Plasmen der Patienten wurde mit Hilfe eines chromogenen Substrates (4, 18, 20,

Heparin Plasmen:

	Beginn tCPB	Ende tCPB	10' nach tCPB
venös			
x ± s (IU/ml)	12,5 ± 2,93	12,7 ± 2,68	11,2 ± 3,28
Akt. (% d.N.)	74,6	75,8	66,8
arteriell			
x ± s (IU/ml)	15,1 ± 8,1	12, ± 3,	11,3 ± 3,5
Akt. (% d.N.)	90,1	71,6	67,5
coronarvenös			
x ± s (IU/ml)	13, ± 3,06	12,8 ± 2,9	11,8 ± 2,45
Akt. (% d.N.)	77,6	76,4	70,4

Tab. 13a: AT III Aktivität in den Plasmen von 18 Patienten während bis 10 Minuten nach dem totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

Heparin + EDTA Plasmen:

	Beginn tCPB	Ende tCPB	10' nach tCPB
venös			
x ± s (IU/ml)	11,2 ± 2,73	10,8 ± 2,45	10,9 ± 3,
Akt. (% d.N.)	66,8	64,5	65,1
arteriell			
x ± s (IU/ml)	11,5 ± 2,89	10,8 ± 2,54	10,9 ± 3,25
Akt. (% d.N.)	68,7	64,5	65,1
coronarvenös			
x ± s (IU/ml)	12,8 ± 2,16	11,4 ± 2,57	10,8 ± 2,85
Akt. (% d.N.)	76,4	68,1	64,5

Tab. 13b: AT III Aktivität in den Plasmen von 18 Patienten während bis 10 Minuten nach dem totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

23, 220, 246) ermittelt (s. Material und Methoden). Die mit Heparin bzw. Heparin plus EDTA antikoagulierten Plasmen bei 30^{o} Inkubationstemperatur erhaltenen Extinktionswerte wurden mit einem Umrechnungsfaktor (20) in

IU/ml transformiert (Tab. 13; Abb. 23). Die Präzision der Methode wird durch den Hersteller in der Serie mit 3 - 6 %, von Tag zu Tag mit 11 - 14 % angegeben (23). Heparin in therapeutischen Dosen stört die Methode nicht (23).

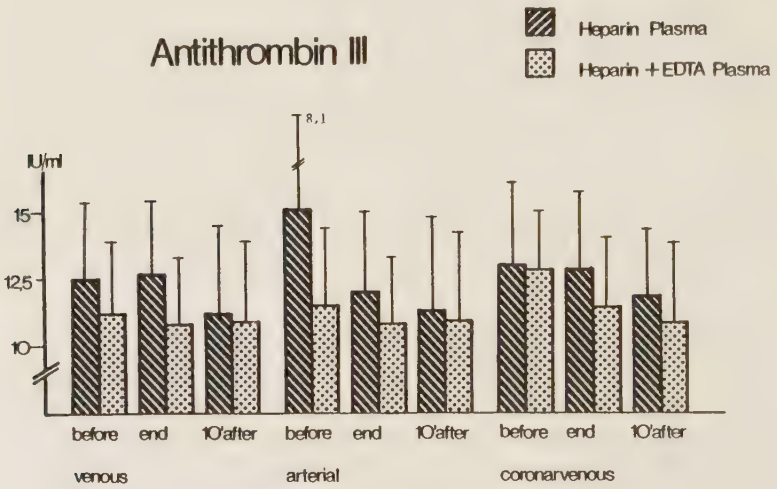

Abb. 23: AT III Aktivität in den Plasmen von 18 Patienten während bis 10 Minuten nach dem totalen CPB bei aorto--coronarer Bypassoperation

Die Ausgangswerte der AT III Aktivität liegen zwischen 66,8 und 90,1 % des Normalwertes und sind damit signifikant erniedrigt ($p \leq 0{,}025$). Im Verlauf bis 10' nach dem totalen CPB fällt der AT III Spiegel weiter auf 65,1 bis 70,4 % des Normalwertes ab. In den Heparinplasmen ist dieser Abfall schwach signifikant ($p \leq 0{,}1$; Wilcoxon: $p \leq 0{,}05$), bei gleichzeitiger Antikoagulation mit Heparin und EDTA jedoch nur im Wilcoxon Test ($p \leq 0{,}05$). In den

doppelt antikoagulierten Plasmen wurden niedrigere AT III Aktivitäten gemessen als in den Heparinplasmen. Diese Aktivitätsunterschiede sind jedoch nicht signifikant. Zwischen venösem, arteriellem und coronarvenösem Blut bestehen keine signifikanten Unterschiede der gemessenen AT III Aktivität.

Es wurde keine Abhängigkeit der AT III Aktivität von der Dauer des totalen CPB festgestellt.

6. Plasminogen - Plasmin (78, 79)

Die Plasmen von zehn gerinnungsphysiologisch gesunden Spendern wurden gepoolt und mittels Aktivitätsmessung unter Verwendung eines chromogenen Substrates auf die Pool--Plasminogenaktivität untersucht (60, 244, 254). Durch geeignete Verdünnungen wurden Eichkurven zwischen 25 % und 100 % des Normalwertes erstellt (Tab. 14; Abb. 24).

	Heparin	Heparin+EDTA	EDTA
	x s	x s	x s
25 %	117,1 ± 12,2	116,3 ± 11,3	111, ± 7,4
50 %	226,6 ± 15,9	244,0 ± 11,9	223,3 ± 22,1
75 %	344,8 ± 29,4	342,2 ± 15,5	315,3 ± 12,
100 %	472,8 ± 22,6	465,8 ± 12,5	443,5 ± 35,2

Tab. 14: Plasminogen Eichkurven (Extinktion)

Die Eichkurven für Plasminogen im Plasma sind damit von der Wahl des Antikoagulationsverfahrens unabhängig.

Eine Präzisionskontrolle der Plasminogenbestimmung mit-

tels zweier Plasmen ergab (Rohwerte der Extinktion):

Plasma A:	in der Serie	: 217,	± 11,2 (5,2 %)	(n = 10)
	von Tag zu Tag:	218,5	± 12,8 (5,8 %)	(n = 5)
Plasma B:	in der Serie	: 443,1	± 11,1 (2,5 %)	(n = 10)
	von Tag zu Tag:	439,	± 14,3 (3,3 %)	(n = 5)

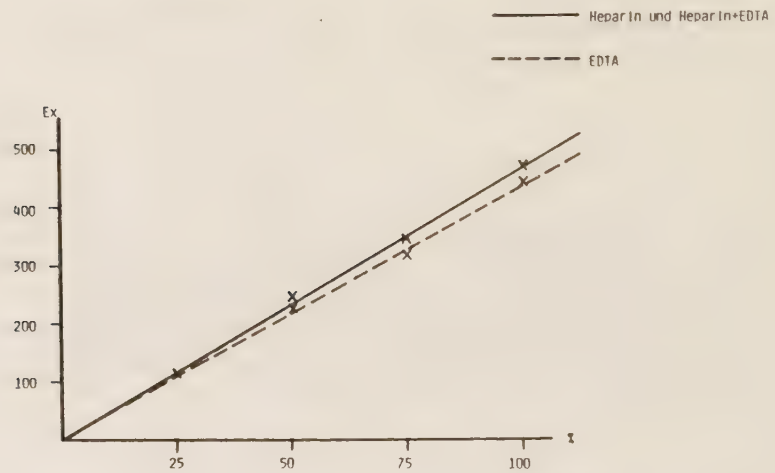

Abb. 24: Plasminogeneichkurven (Extinktion)

Für die Plasminaktivität konnte keine Eichkurve erstellt werden, da die Extinktionsunterschiede zu gering waren. Im gepoolten Plasma von zehn gerinnungsphysiologisch gesunden Spendern wurde bei unverdünnten Proben eine Extinktion von 58 ± 1 erhalten.

Die Ausgangswerte der Plasminogenspiegel liegen zwischen

Heparin Plasmen:

	Beginn tCPB	Ende tCPB	10'nach tCPB
venös			
x ± s (E)	230,8 ± 45,6	226,8 ± 45,1	241, ± 40,8
Akt. (% d.N.)	48,8	48,	51,
arteriell:			
x ± s (E)	237,7 ± 50,9	230,1 ± 49,8	237,1 ± 50,9
Akt. (% d.N.)	50,3	48,7	50,1
coronarvenös			
x ± s (E)	249, ± 42,5	254,2 ± 54,5	236,7 ± 44,8
Akt. (% d.N.)	52,7	53,8	50,1

Tab. 15a: Plasminogenspiegel in den Plasmen von 19 Patienten während bis 10' nach dem totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation (Extinktion)

Heparin + EDTA Plasmen:

	Beginn tCPB	Ende tCPB	10'nach tCPB
venös			
x ± s (E)	207,9 ± 39,8	237,2 ± 12,6	241,2 ± 42,6
Akt. (% d.N.)	44,6	50,9	51,8
arteriell			
x ± s (E)	225,7 ± 44,3	231,8 ± 39,9	244,5 ± 45,6
Akt. (% d.N.)	48,5	49,8	52,5
coronarvenös			
x ± s (E)	243,9 ± 44,1	243,2 ± 55,6	236,5 ± 43,8
Akt. (% d.N.)	52,4	52,2	50,8

Tab. 15b: Plasminogenspiegel in den Plasmen von 18 Patienten während bis 10' nach dem totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation (Extinktion)

44,6 % und 52,7 % des Normalwertes und sind damit signifikant erniedrigt ($p < 0{,}005$). Während bis zehn Minuten nach dem totalen CPB verändern sich die Plasminogenspiegel nur geringfügig. Lediglich im coronarvenösen Blut bei alleiniger Heparin-Antikoagulation ist der Plasminogen-

spiegelabfall in den ersten zehn Minuten nach Öffnung der Aortenklemme signifikant (Wilcoxon: $p < 0{,}01$). In den doppelt antikoagulierten Plasmen ist dieser Abfall unspezifisch (Tab. 15; Abb. 25).

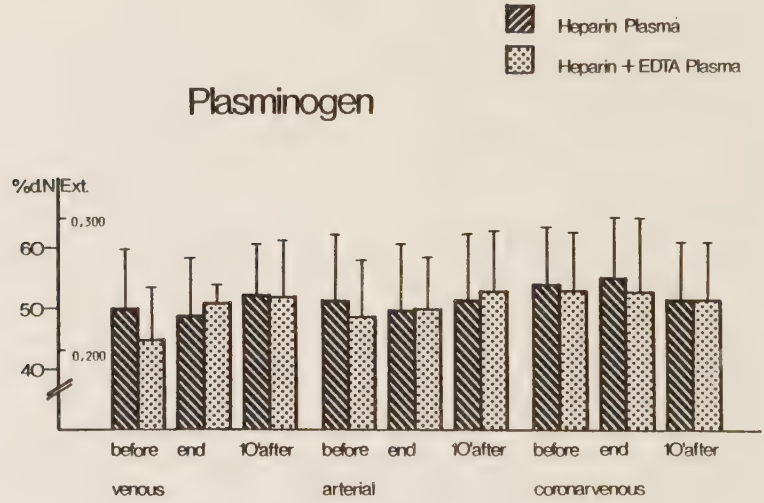

Abb. 25: Plasminogenspiegel in den Plasmen von 19 Patienten während bis 10' nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation (Extinktion)

Es gibt keine signifikanten Unterschiede der Plasminogenspiegel im venösen, arteriellen oder coronarvenösen Blut. Auch in den Heparin- und in den Heparin plus EDTA antikoagulierten Plasmen wurden im Rahmen der Bestimmungsgenauigkeit die gleichen Plasminogenspiegel gefunden. Eine Abhängigkeit des Plasminogenspiegels von der Dauer des totalen CPB konnte gleichfalls nicht festgestellt werden.

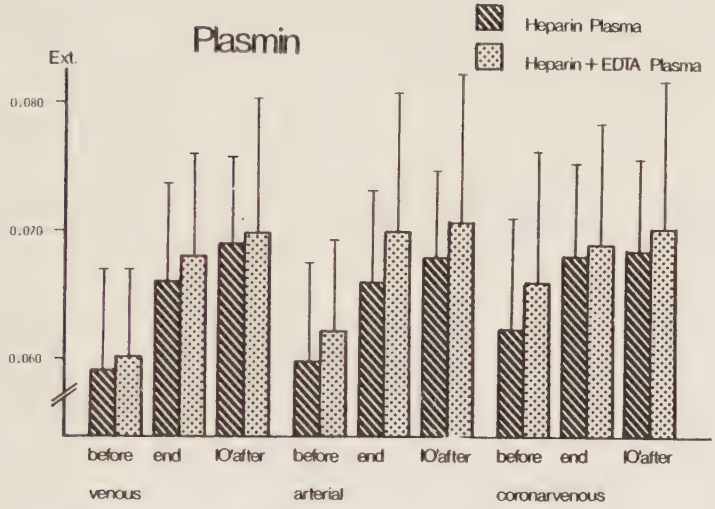

Abb. 26: Plasminaktivität in den Plasmen von 18 Patienten während bis 10' nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation (Extinktion)

Während des totalen CPB steigt die Plasminaktivität in den Plasmen signifikant an ($p < 0{,}025$), im coronarvenösen jedoch geringer als im peripheren Blut (Tab. 16; Abb. 26). Nach Aufhebung des totalen CPB steigt die Plasminaktivität nurmehr geringfügig und nicht signifikant an. Die mit der angewendeten Bestimmungstechnik erhaltenen Plasminaktivitäten sind jedoch nicht sicher mit den Werten des Vergleichskollektivs ins Verhältnis zu setzen.

In den nur mit Heparin antikoagulierten Plasmen werden geringfügig höhere Plasminaktivitäten als in den doppelt

antikoagulierten Plasmen gemessen. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Es konnte gleichfalls kein Unterschied der Plasminaktivitäten im venösen, arteriellen und coronarvenösen Blut festgestellt werden. Eine Abhängigkeit der Plasminaktivität von der Dauer des totalen CPB war nicht nachweisbar.

7. Zink (81, 94)

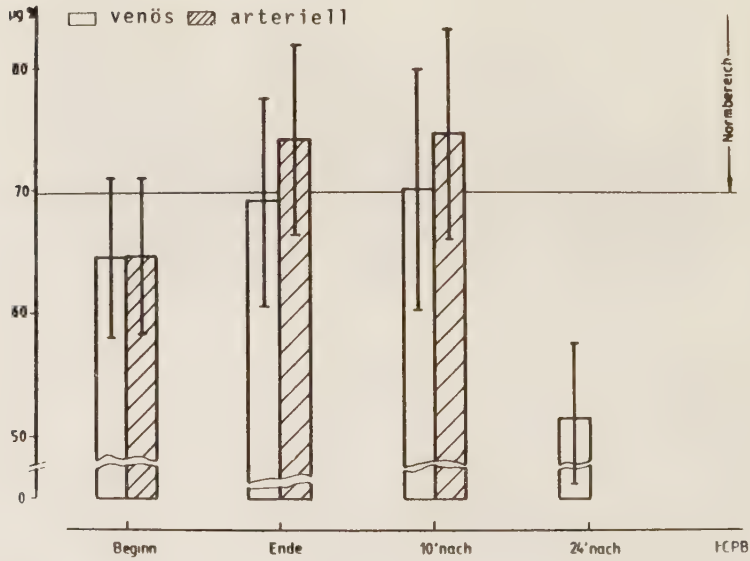

Abb. 27: Zinkspiegel im peripheren Blut von 18 Patienten während und nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypass-operation

Zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme - unmittelbar nach Beginn des totalen CPB - betragen die mittleren Serum-

Zn^{2+} (µg/dl):

tCPB	n	venös x ± s	n	arteriell x ± s	n	coronarven. x ± s
Beginn	18	64,4 ± 12,7	18	64,6 ± 12,6	16	69,3 ± 16,8
Ende	18	68,1 ± 16,7	18	74,1 ± 15,4	17	76,1 ± 15,7
10'nach	18	69,9 ± 19,4	18	74,4 ± 17,0	18	74,2 ± 15,4
24h po.	6	54,0 ± 10,2				

Tab. 17: Zinkspiegel im venösen, arteriellen und coronarvenösen Blut von 18 Patienten während und nach aorto-coronarer Bypassoperation

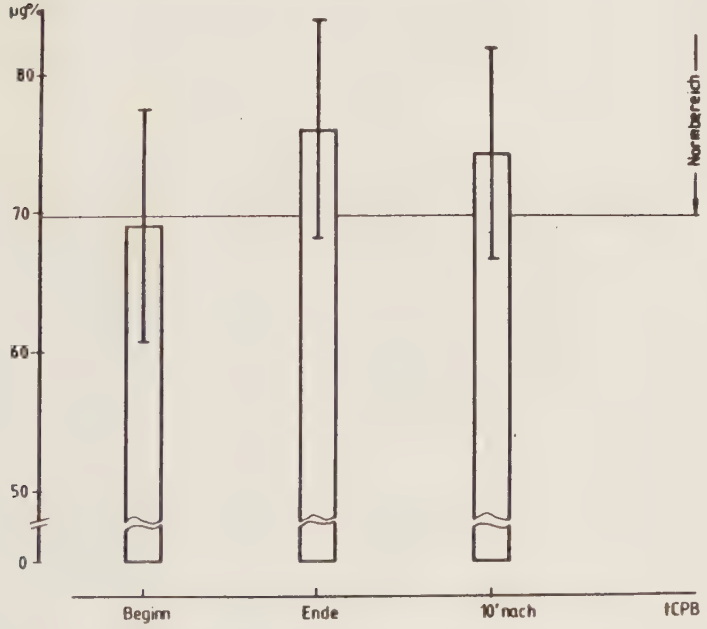

Abb. 28: Zinkspiegel im coronarvenösen Blut von 18 Patienten während und nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

-Zink-Spiegel venös 64,4 ± 12,7 µg/dl und arteriell 64,6 ± 12,6 µg/dl. Sie liegen damit geringfügig unterhalb der Normgrenze (69 - 149 µg/dl). Über den Untersuchungszeitraum steigen die Zinkspiegel kontinuierlich an. Sie betragen zehn Minuten nach Aufhebung des totalen CPB 69,9 ± 19,4 µg/dl venös und 74,4 ± 17,0 µg/dl arteriell (Tab. 17; Abb. 27). Der Anstieg zwischen der ersten und der letzten Blutentnahme ist schwach signifikant (Wilcoxon-Mann-Whitney: $p \leq 0{,}1$ venös; $p \leq 0{,}05$ arteriell). Hingegen ist der Unterschied zwischen den Zinkspiegeln im arteriellen und venösen Blut nicht signifikant.

Bei sechs Patienten (11, 12, 15 - 18) wurde 24 h post operativ ein weiterer zentralvenöser Wert bestimmt. Der Zinkspiegel ist zu diesem Zeitpunkt auf 54,0 ± 10,2 µg/dl signifikant abgefallen ($p \leq 0{,}01$) (Tab. 17, Abb. 27).

Im coronarvenösen Blut wurde zu Beginn des totalen CPB der mittlere Zinkspiegel mit 69,3 ± 16,8 µg/dl bestimmt, ein Wert an der unteren Normgrenze jedoch höher als im peripheren Blut. Dieser Unterschied läßt sich statistisch nicht sichern. Der Zinkspiegel steigt auch im coronarvenösen Blut an und erreicht am Ende des totalen CPB 76,1 ± 15,7 µg/dl. Der Unterschied zum venösen Blut - nicht aber zum arteriellen - ist zu diesem Zeitpunkt schwach signifikant ($p \leq 0{,}1$). Zehn Minuten nach der Aufhebung des totalen CPB ist ein Ausgleich mit dem peripheren Blut eingetreten (74,2 ± 15,4 µg/dl) (Tab. 17; Abb. 28).

8. Magnesium (81, 94)

Ebenso wie der Zinkspiegel liegt der mittlere Serum-Magnesium-Spiegel zum Zeitpunkt der ersten Blutabnahme mit 1,43 ± 0,29 mg/dl venös und 1,42 ± 0,29 mg/dl arteriell

unterhalb der Norm (1,63 bis 2,21 mg/dl) (p 0,05). Während des totalen CPB steigt er nur geringfügig an. In den ersten zehn Minuten nach Aufhebung des totalen CPB ist der Anstieg dann stärker ausgeprägt. Mit 1,65 ± 0,64 mg/dl venös und 1,62 ± 0,44 mg/dl arteriell wird die Normgrenze erreicht (Tab. 18; Abb. 29).

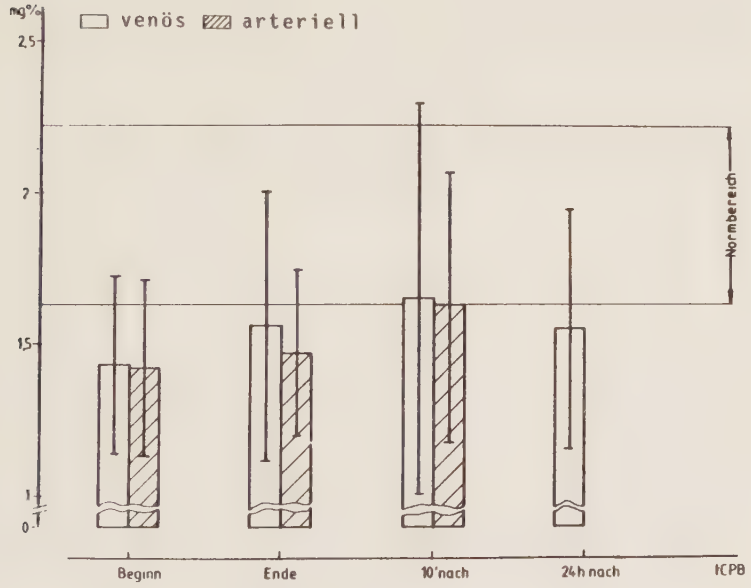

Abb. 29: Magnesiumspiegel im peripheren Blut von 17 Patienten während und nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

Der bei sieben Patienten (11 - 13 und 15 - 18) 24 h post operativ bestimmte venöse Magnesiumspiegel zeigt zu diesem Zeitpunkt einen schwachen, nicht signifikanten Ab-

Mg^{2+} (mg/dl):

tCPB	n	venös x ± s	n	arteriell x ± s	n	coronarven. x ± s
Beginn	17	1,43 ± 0,29	17	1,42 ± 0,29	14	1,47 ± 0,23
Ende	17	1,56 ± 0,44	17	1,47 ± 0,27	17	2,04 ± 1,14
10'nach	17	1,65 ± 0,64	17	1,62 ± 0,44	17	1,61 ± 0,34
24h po.	7	1,55 ± 0,39				

Tab. 18: Magnesiumspiegel im venösen, arteriellen und coronarvenösen Blut von 17 Patienten während und nach aorto-coronarer Bypassoperation

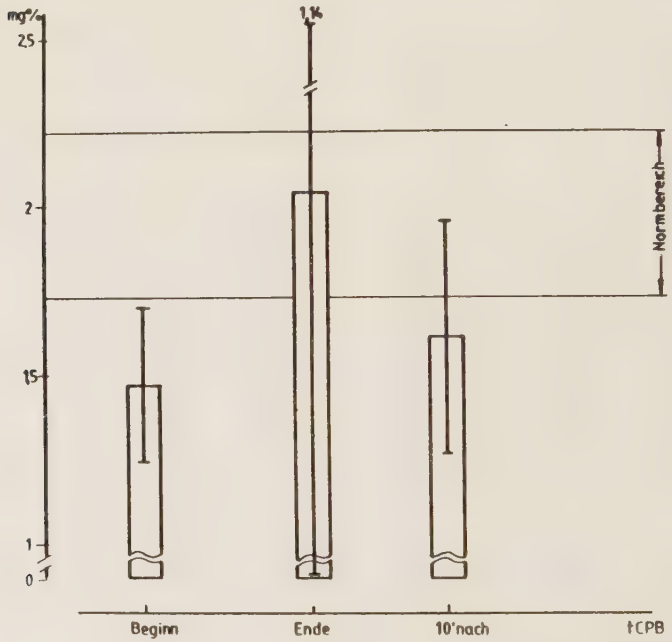

Abb. 30: Magnesiumspiegel im coronarvenösen Blut von 17 Patienten während und nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

fall (Tab. 18; Abb. 29).

Auch im coronarvenösen Blut liegt der mittlere Magnesiumspiegel zu Beginn des totalen CPB mit 1,47 ± 0,23 mg/dl signifikant unterhalb der Norm ($p<0,05$) und damit nur unwesentlich höher als im peripheren Blut. Über den Zeitraum des totalen CPB steigt die Magnesiumkonzentration jedoch signifikant auf 2,04 ± 1,14 mg/dl steil an ($p<0,05$). Der Unterschied zum peripheren Blut ist gleichfalls signifikant ($p<0,01$ venös; $p<0,025$ arteriell). Sie fällt, ebenfalls signifikant ($p<0,01$), während der ersten zehn Minuten nach Aufhebung des totalen CPB auf 1,61 ± 0,36 mg/dl ab. Hiermit ist auch für Magnesium ein Ausgleich der Spiegel zwischen peripherem und coronarvenösem Blut eingetreten (Tab. 18; Abb. 30).

9. Calcium (81, 94)

Der mittlere Serum - Calcium - Wert liegt mit 9,3 ± 0,68 mg/dl venös und 9,3 ± 0,72 mg/dl arteriell zu Beginn des totalen CPB innerhalb der Normgrenzen. Bis zehn Minuten nach Beendigung des totalen CPB fällt er innerhalb der Norm signifikant auf Werte von 8,6 ± 0,64 mg/dl venös ($p<0,01$) und 8,7 ± 1,04 mg/dl ($p<0,05$) arteriell ab (Tab. 19; Abb. 31).

Der bei sieben Patienten (11 - 13 und 15 - 18) 24 h post operativ ermittelte Serum - Calcium - Spiegel zeigte darüber hinaus einen weiteren, jedoch nicht signifikanten Abfall auf 8,4 ± 0,53 mg/dl (Tab. 19; Abb. 31).

Ein deutlich steilerer Abfall der mittleren Serum-Calcium Konzentration von 9,4 ± 1,28 mg/dl auf 8,4 ± 0,91 mg/dl

Ca^{2+} (mg/dl):

tCPB	n	venös x	venös s	n	arteriell x	arteriell s	n	coronarven. x	coronarven. s
Beginn	18	9,3	± 0,68	18	9,3	± 0,72	16	9,4	± 1,28
Ende	18	9,1	± 0,88	18	8,9	± 0,88	18	8,4	± 0,91
10'nach	18	8,6	± 0,64	18	8,7	± 1,04	18	8,7	± 0,71
24h po.	7	8,4	± 0,53						

Tab. 19: Calciumspiegel im venösen, arteriellen und coronarvenösen Blut von 18 Patienten während und nach aorto-coronarer Bypassoperation

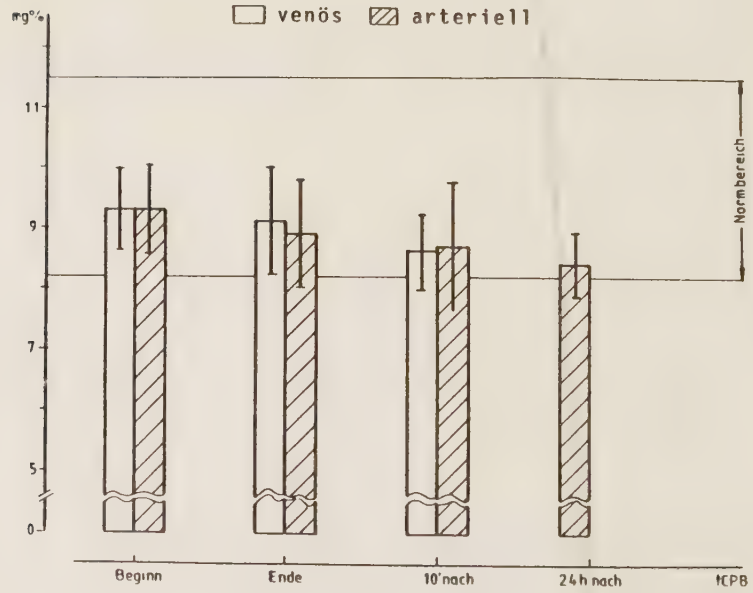

Abb. 31: Calciumspiegel im peripheren Blut von 18 Patienten während und nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

wurde über den Zeitraum des totalen CPB im coronarvenösen Blut beobachtet ($p < 0{,}005$). In den ersten zehn Minuten nach Öffnung der Aortenklemme folgt ein Anstieg auf 8,7 ± 0,71 mg/dl, wobei ein Ausgleich mit dem Calciumspiegel des peripheren Blutes eingetreten ist. (Tab. 19; Abb. 32).

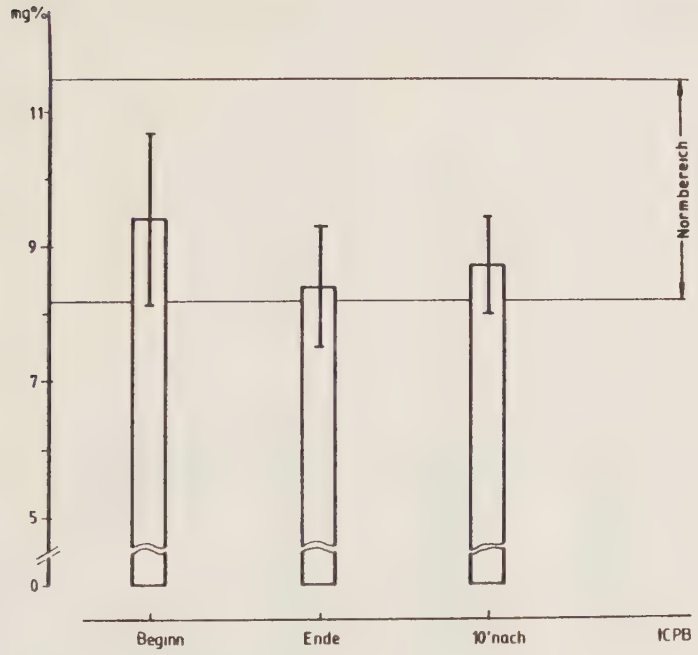

Abb. 32: Calciumspiegel im coronarvenösen Blut von 18 Patienten während und nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

10. Acetacetat

Zu Beginn des totalen CPB liegen die mittleren Acetacetat-

Acetacetat (µmol/l):

tCPB	n	venös x	venös s	n	arteriell x	arteriell s	n	coronarven. x	coronarven. s
Beginn	19	56,0	± 37,6	18	65,1	± 58,5	18	58,3	± 45,3
Ende	18	99,3	± 75,5	19	85,7	± 71,8	19	55,4	± 45,0
10'nach	19	84,3	± 80,4	19	76,9	± 67,9	19	45,7	± 43,5

Tab. 20: Acetacetatspiegel im venösen, arteriellen und coronarvenösen Blut von 19 Patienten während bis 10 Minuten nach dem totoalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

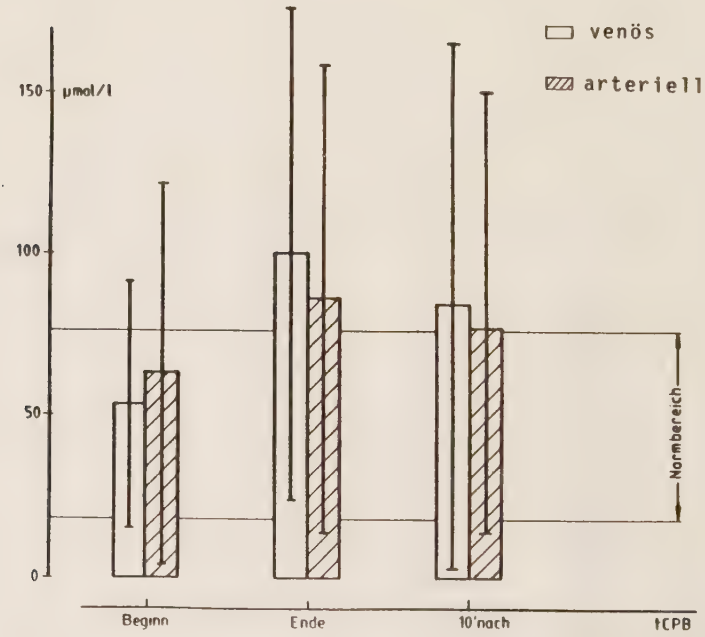

Abb. 33: Acetacetatspiegel im peripheren Blut von 19 Patienten während bis 10 Minuten nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

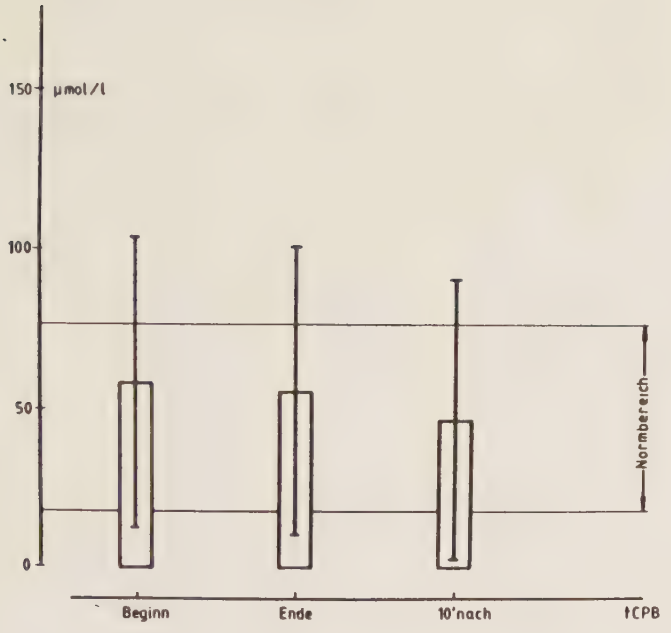

Abb. 34: Acetacetatspiegel im coronarvenösen Blut von 19 Patienten während bis zehn Minuten nach dem totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

spiegel im peripheren Blut mit 56, ± 37,6 µmol/l venös und 65,1 ± 58,5 µmol/l arteriell im Bereich der Normgrenzen. Bis zum Ende des totalen Bypass steigen sie dann auf 99,3 ± 75,5 µmol/l venös und 85,7 ± 71,8 µmol/l arteriell auf Werte oberhalb der Normgrenzen (17,6 - 76,4 µmol/l) an. Dieser Anstieg ist jedoch nur im venösen Blut signifikant ($p < 0,025$). Nach Öffnen der Aortenklemme ist hingegen wieder ein Abfall der Acetacetatkonzentration im peripheren Blut auf 84,3 ± 80,4 µmol/l venös und 76,9 ±

67,9 µmol/l arteriell festzustellen. Dieser Spiegelabfall auf grenzwertig normale Werte ist nicht signifikant (Tab. 20; Abb. 33).

Auch im coronarvenösen Blut liegt der mittlere Acetacetatspiegel zu Beginn des totalen CPB mit 58,3 ± 45,3 µmol/l im Normbereich. Über den Zeitraum bis zehn Minuten nach Beendigung des totalen CPB fällt er dann auf 45,7 ± 43,5 µmol/l ab (Tab. 20; Abb. 34). Der Unterschied des Acetacetatspiegels im coronarvenösen Blut zu denen im peripheren Blut ist dabei signifikant (am Ende des tCPB: $p<0,025$ venös; $p<0,01$ arteriell; 10' nach tCPB: $p<0,05$ venös; $p<0,1$ arteriell).

11. ß-Hydroxybutyrat

Der Spiegel des ß-Hydroxybutyrats liegt im Mittel mit 161,6 ± 130,0 µmol/l venös und 174,3 ± 148,1 µmol/l arteriell im peripheren Blut nur geringfügig oberhalb der Norm. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraums ist keine wesentliche Änderung der peripheren ß-Hydroxybutyratspiegel feststellbar. (Tab. 21; Abb. 35).

ß-Hydroxybutyrat (µmol/l):

tCPB	n	venös x ± s	n	arteriell x ± s	n	coronarven. x ± s
Beginn	18	161,6±130,0	17	174,3±148,1	17	169,8±141,3
Ende	16	188,5±156,6	18	167,5±135,4	18	141,1±116,5
10'nach	18	170,8±152,8	18	164, ±153,1	18	123,6±119,2

Tab. 21: ß-Hydroxybutyrat im venösen, arteriellen und coronarvenösen Blut von 18 Patienten während bis 10 Minuten nach dem totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

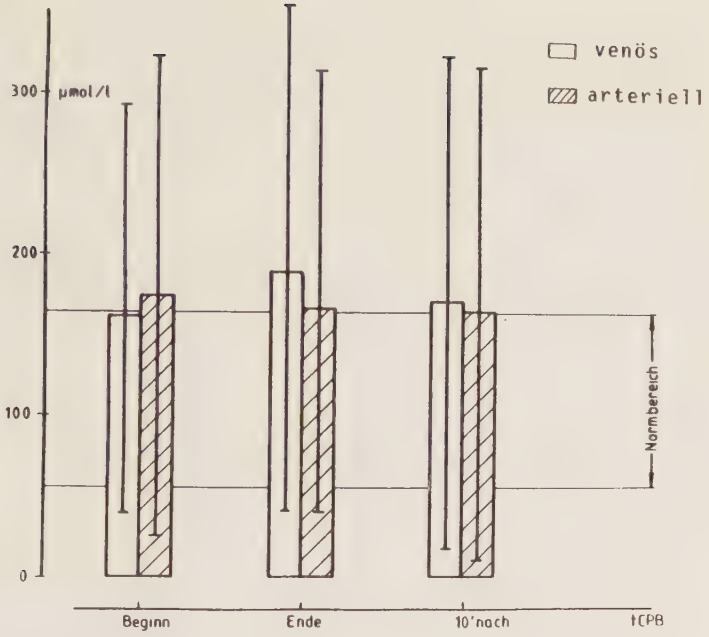

Abb. 35: ß-Hydroxybutyratspiegel im peripheren Blut von 18 Patienten während bis 10 Minuten nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

Auch im coronarvenösen Blut liegt der mittlere ß-Hydroxybutyratspiegel zu Beginn des totalen CPB mit 169,8 ± 141,3 µmol/l geringfügig oberhalb der Norm. Er fällt über den Untersuchungszeitraum auf 123,6 ± 119,2 µmol/l ab. Dieser Abfall ist jedoch nicht signifikant (Tab. 21; Abb. 36).

12. Lactat

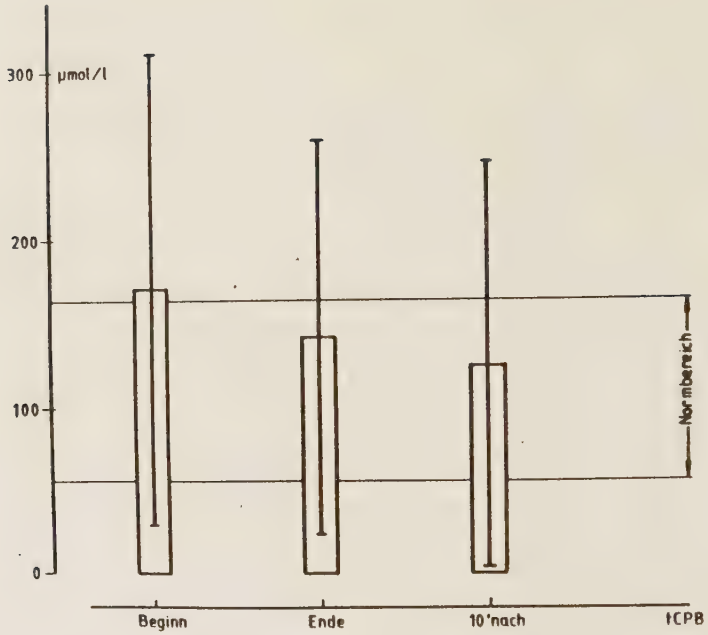

Abb. 36: ß-Hydroxybutyratspiegel im coronarvenösen Blut von 18 Patienten während bis 10 Minuten nach dem totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

Die Lactatkonzentration liegt zu Beginn des totalen CPB im Mittel mit 2,58 ± 0,94 mmol/l venös und 2,49 ± 0,6 mmol/l arteriell im peripheren Blut deutlich oberhalb der Normgrenze. Bis zehn Minuten nach Aufhebung des totalen CPB steigt sie noch geringfügig weiter an und erreicht die Werte 2,70 ± 1,07 mmol/l venös und 3,03 ± 1,06 mmol/l arteriell (Tab. 22; Abb. 37). Dieser Anstieg ist nicht signifikant.

Die mittlere Lactatkonzentration im coronarvenösen Blut

Lactat (mmol/l):

tCPB	n	venös x	s	n	arteriell x	s	n	coronarven. x	s
Beginn	12	2,58	± 0,94	12	2,49	± 0,6	12	2,07	± 0,71
Ende	12	2,76	± 1,22	12	2,78	± 1,15	12	3,21	± 1,07
10'nach	12	2,70	± 1,07	12	3,03	± 1,06	12	3,08	± 1,02

Tab. 22: Lactatspiegel im venösen, arteriellen und coronarvenösen Blut von 12 Patienten während bis 10 Minuten nach dem totalen CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

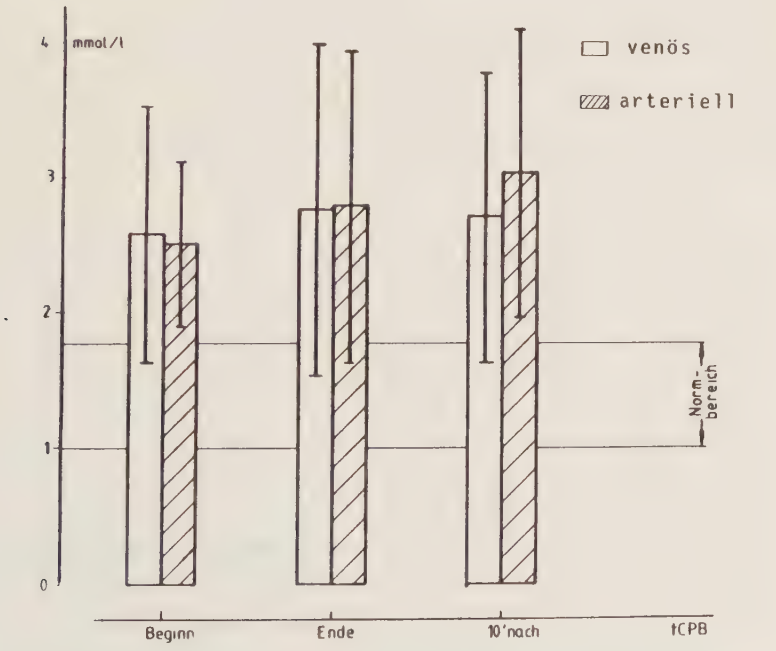

Abb. 37: Lactatspiegel im peripheren Blut von 12 Patienten während bis 10 Minuten nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

ist demgegenüber zu Beginn des totalen CPB nicht ganz so stark erhöht. Sie liegt jedoch mit 2,07 ± 0,71 mmol/l ebenfalls oberhalb der Normgrenzen. Bis zur Beendigung des totalen CPB steigt der mittlere coronarvenöse Lactatspiegel signifikant auf 3,21 ± 1,07 mmol/l an ($p < 0{,}01$). Mit einem Wert von 3,08 ± 1,02 mmol/l ist zehn Minuten später wieder ein Spiegelausgleich mit dem peripheren Blut erfolgt (Tab. 22; Abb. 38).

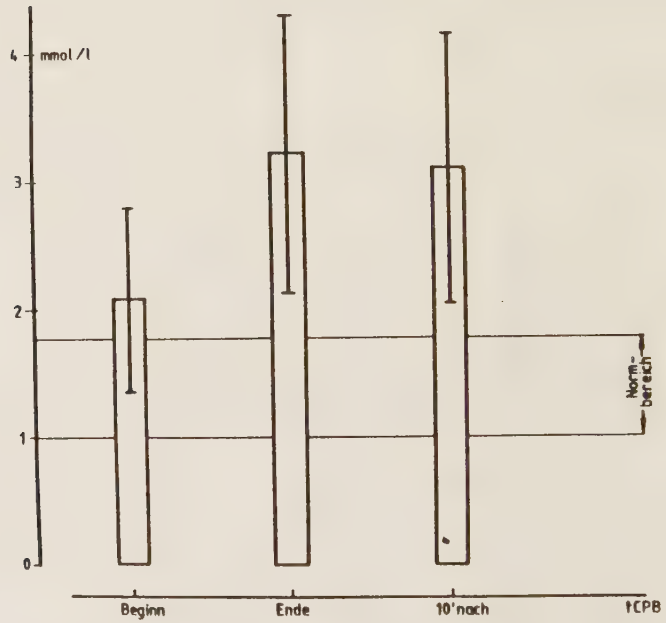

Abb. 38: Lactatspiegel im coronarvenösen Blut von 12 Patienten während bis 10 Minuten nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

E) DISKUSSION

1. Praekallikrein (79)

Erstmals wurde durch Wiegershausen et al. 1970 der Verbrauch von Kininogenen bei der extrakorporalen Zirkulation beschrieben (251). Ihre Ergebnisse zeigen zwei Stunden nach der Perfusion einen signifikanten Abfall der Kininogenspiegel, während im Verlauf der extrakorporalen Zirkulation kein Kininogenverbrauch festgestellt werden kann. 24 Stunden post operativ haben sich die Kininogenspiegel wieder normalisiert. Auch die weitgehende Verhütung des beobachteten Kininogenverbrauches durch einen Proteinaseninhibitor, der während der Perfusion in die Herz-Lungen-Maschine infundiert wird, spricht in dieser Untersuchung für eine Aktivierung des Kininogen-Kinin--Systems.

Demgegenüber zeigen Arbeiten anderer Arbeitsgruppen schon während des cardiopulmonalen Bypasses einen dramatischen, weit über die Hämodilution hinausgehenden Abfall der Kininogenspiegel (37, 171, 172, 181), die sich jedoch schon innerhalb der ersten zwei Sunden nach der Perfusion wieder weitgehend normalisiert haben (171, 172, 181). In einem Teil dieser Studien konnte der Kininogenabfall ebenfalls durch die Applikation eines Proteinaseninhibitors verhindert werden (37, 171, 172) (Abb. 39). Berücksichtigt man jedoch Untersuchungen über die Syntheserate und die Halbwertszeit der Kininogene, erscheint der beschriebene rasche Wiederanstieg auf Normalwerte nur schwer verständlich (68, 87, 88).

Der Mechanismus der beobachteten Kininogen-Aktivierung bleibt umstritten. So wird einerseits eine sehr gute Kor-

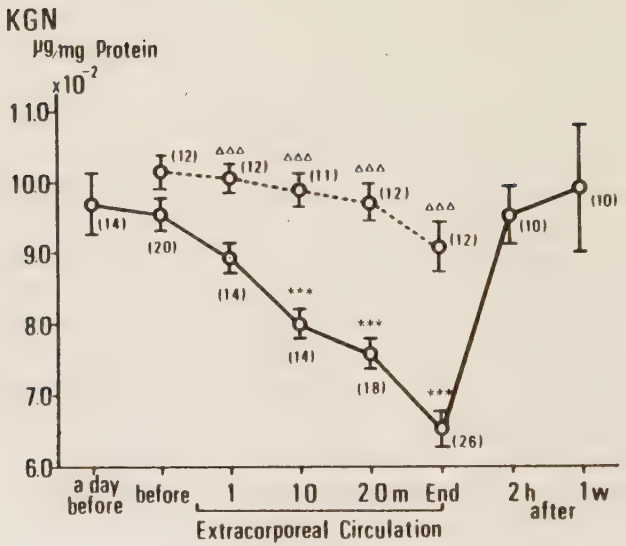

Abb. 39: Kininogenverbrauch während der Behandlung mit der Herz-Lungen-Maschine und die Verminderung des Verbrauches durch die Applikation von Aprotinin. —o— ohne Aprotinin; --o-- mit Aprotinin; *** ($p<0,001$ gegen praeoperative Spiegel); ΔΔΔ ($p<0,001$ höhere Spiegel als ohne Aprotinin) (171, 172)

relation mit der Körpertemperatur berichtet (181), andererseits - nicht unwidersprochen - der Ort der Aktivierung in der Herz-Lungen-Maschine lokalisiert (171). Es wäre jedoch bereits eine mit der Hypozirkulation verbundene Störung des Gleichgewichtes zwischen Aktivierung und Hemmung des Kininogen-Kinin-Systems zur Erklärung des beobachtbaren Kininogenverbrauches ausreichend (51). In anderen Worten, der durch die Herz-Lungen-Maschine klinisch induzierte kompensierte Schock (137) per se

könnte die Ursache der berichteten Kininogenaktivierung sein.

Das untersuchte Praekallikrein-Kallikrein-System stellt den Initialschritt der Kininogenaktivierung dar. Tatsächlich wird in der vorliegenden Untersuchung - den o.g. Arbeiten entsprechend - schon bei der ersten Blutentnahme (am Beginn des totalen CPB) - ein weit über die Hämodilution durch das Maschinenfüllungsvolumen (im Mittel 20 %) hinausgehender Abfall der meßbaren Praekallikreinspiegel festgestellt. Die freisetzbaren Kallikreinaktivitäten liegen bei nur 20 % des Normalwertes, der mittels Plasmen von zehn gerinnungsphysiologisch gesunden Spendern ermittelt wurde ($p \leq 0{,}005$). Im weiteren Verlauf der extrakorporalen Zirkulation bis zehn Minuten nach Beendigung des totalen CPB fällt die Praekallikreinaktivität noch weiter ab. Dieser Abfall ist jedoch in keinem Fall signifikant.

Andere Befunde zeigen, daß Heparin selbst die Praekallikreinaktivierbarkeit im Plasma aufzuheben vermag. Überraschenderweise ist nach mehrmaligem Ein- (- 20°C) und Ausfrieren in zunehmendem Maße Kallikrein in den Plasmen freisetzbar. Nach viermaliger Wiederholung wird dabei ein Plateau erreicht. Tatsächlich sind in den fünfmal ein- und ausgefrorenen Patientenplasmen beträchtlich höhere Kallikreinaktivitäten nachweisbar als in den nach einmaligem Einfrieren untersuchten Plasmen. Nach fünfmaligem Ein- und Ausfrieren werden Praekallikreinspiegel um 50 % des Normalwertes gemessen. Diese Werte liegen immer noch deutlich unter den unter Berücksichtigung der Hämodilution errechenbaren Praekallikrein Normalwerten ($p \leq 0{,}005$). Andererseits ist die meßbare Praekallikreinaktivität in den Patientenplasmen damit größer als es dem

oben beschriebene Plateau entspricht, das in den mit hohem Heparinüberschuß in vitro heparinisierten Plasmen erreicht wird.

In den mit Heparin plus EDTA doppelt antikoagulierten Plasmen sind Praekallikreinaktivitäten von 35 % des Normalwertes meßbar (nach fünf Ein- und Ausfrierzyclen). Sie sind damit, verglichen mit den alleinig Heparin antikoagulierten Plasmen, signifikant erniedrigt ($p < 0{,}005$). Auch diese Ergebnisse zeigen im Verlauf der extrakorporalen Zirkulation einen weiteren Praekallikreinabfall, der jedoch nur im coronarvenösen Blut signifikant ist ($p < 0{,}005$).

Auch in den nur einmal eingefrorenen Proben werden in den doppelt antikoagulierten Plasmen niedrigere Praekallikreinspiegel gemessen als in den alleinig Heparin antikoagulierten Proben. Es zeigt sich auch hier über den Untersuchungszeitraum ein leichter Spiegelabfall.

Weder nach einmaligem noch nach fünfmaligem Ein- und Ausfrieren kann eine Abhängigkeit der Praekallikreinspiegel von der Dauer des totalen CPB gezeigt werden. Desgleichen ist in keinem Fall eine signifikante arterio-venöse Differenz der Praekallikreinspiegel festzustellen.

Die geringen meßbaren Praekallikrein-Aktivitäten sind nicht auf den Mangel an Faktor XII zurückzuführen, da Ergebnisse von Witzke und Elert (255) eine für die Gerinnungsaktivierung ausreichende Konzentration dieses Faktors unter der extrakorporalen Zirkulation zeigen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung erscheinen zunächst schwer interpretierbar. Sie zeigen jedoch, daß

alle Veränderungen des Praekallikrein-Kallikrein-Systems die durch die Herz-Lungen-Maschine hervorgerufen werden von einem "Heparineffekt" überdeckt sind. Dies geht auch aus der vollständigen Hemmung der Praekallikreinaktivität bei der Antikoagulation in Heparin beschichteten Probenröhrchen hervor, die einen vielfachen Überschuß benutzen. Der "Heparineffekt" ist konzentrationsabhängig. Dem entsprechend zeigen die intraoperativ gewonnenen Plasmen eine höhere freisetzbare Kallikreinaktivität, was der im Vergleich mit Sicherheit geringeren Heparinkonzentration in den Patientenplasmen gegenüber den Heparin beschichteten Probenröhrchen entspricht.

Der "Heparineffekt" ist zumindest teilweise reversibel. Dies zeigt sich auch darin, daß unmittelbar nach Antagonisierung des Heparins mit Protaminchlorid Praekallikreinaktivitäten mit chromogenen Substraten gemessen werden, die sich lediglich um den Faktor der Hämodilution von den praeoperativen unterscheiden. Der Anstieg der meßbaren Praekallikreinspiegel nach Einfrieren und Auftauen ist durch eine Veränderung bzw. Zerstörung des Heparinmoleküls durch Kälte erklärbar. Die Kältewirkung führt bei der Heparinbestimmung mittels chromogener Substrate in einmalig eingefrorenen Plasmen zu um 29 % hoch signifikant verminderten meßbaren Heparinspiegeln ($p < 0{,}001$) (185).

Der "Heparineffekt" könnte auch die Ursache der in den oben angeführten Arbeiten (171, 172, 181) gezeigten raschen Kininogenspiegel-Anstiege sein, die wegen der langen Halbwertszeit sonst schwer verständlich sind (68, 87, 88). Es erscheint plausibel, daß nach der Antagonisierung des therapeutisch zur Gerinnungshemmung applizierten Heparin mit Protaminsulfat, entsprechend dem Prae-

kallikrein (77), die Kininogene aus der Maskierung durch Heparin freigesetzt werden. Damit sind sie im Test wieder nachweisbar.

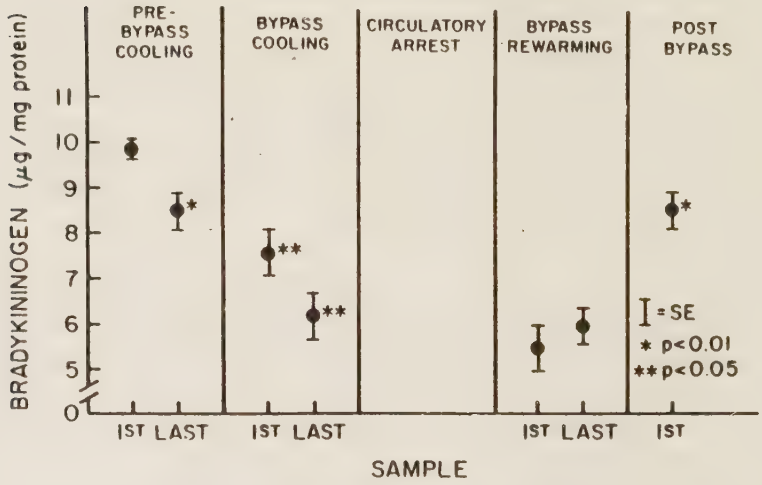

Abb. 40: Bradykininogenspiegel im Blut von Kindern mit kongenitalen Herzvitien, die mit der Herz-Lungen-Maschine behandelt wurden (181)

Die gleichzeitig ansteigenden Kinin-Spiegel (Bradykinin) (37, 171, 172, 181, 251) stehen keineswegs im Widerspruch zu dieser Interpretation der in der Literatur berichteten Ergebnisse. Normalerweise werden beim einmaligen Durchfluß durch die Lunge 80 % der Bradykinin-Aktivität aus dem Blut eliminiert (15, 51, 53, 205). Schon vor dem totalen CPB kommt es zu einer Aktivierung des Kininsystems (181) (Abb. 40). Wird nun die Lunge aus dem Kreislauf ausgekoppelt, so ist der größte Teil der Kinin-Inaktivierungsaktivität im Kreislauf nicht mehr ver-

fügbar. Das anfallende Bradykinin muß zwangsläufig die extrapulmonale Kininaseaktivität übersteigen, zumal diese durch die induzierte Hypothermie noch weiter vermindert wird. Eine nur geringfügige Aktivierung der Kininogene - die eventuell sogar durch die Leber noch (teilweise) kompensierbar ist - reicht dann aus, um einen merklichen Anstieg des Bradykinin Spiegels im Blut hervorzurufen.

Es erscheint daher fraglich, ob die beobachteten Kininspiegel tatsächlich eine Wirkung der Herz-Lungen-Maschine sind. Wahrscheinlicher wird deren Aktivierung schon zu einem viel früheren Zeitpunkt initiiert und während der extrakorporalen Zirkulation unvermindert aufrecht erhalten.

Die hier vorgelegten Ergebnisse ergeben keine signifikante arterio-venöse Differenz und entsprechen damit den von Pang et al. berichteten Resultaten (181). Sie stehen daher in Widerspruch zu den von Nagaoka und Katori gemachten Beobachtungen einer signifikanten arterio-venösen Differenz und widerlegen damit deren Hypothese der Kininaktivierung in der Herz-Lungen-Maschine (171). Aber auch die von Pang et al. aufgestellte Hypothese der Kälteaktivierung der Kininogene als Ursache der beobachteten Kininspiegel Anstiege (181) ist letztlich nicht überzeugend, da der Parameter Temperatur nicht isoliert von den anderen denkbaren Ursachen der Kininaktivierung, wie z.B. den künstlichen Oberflächen, der Hypozirkulation etc., beobachtet wurde. Der von Wiegershausen beobachtete Kininogen Abfall in der postoperativen Phase (251) wäre als Effekt des Heparin-Rebound (75, 184) zu deuten. Hiermit gewinnen die Ansichten erneut an Bedeutung, die einen für die Herz-Lungen-Maschine spezifischen Kininogenverbrauch verneinen (11, 210).

Die Inhibition der Kininentstehung ist völlig unabhängig von der Art der Aktivierung und kann daher zwar zum Beweis einer Aktivierung des Kininogen-Kinin-Systems beitragen (37, 171, 172, 251), nicht aber die Spekulation über deren Ursachen stützen. Es ist bekannt, daß Aprotinin ein hochwirksamer Kallikrein-Inhibitor ist. Diese Wirkung ist aber im molekularen Mechanismus noch nicht aufgeklärt. Da offensichtlich der nachweisbare Kininogenabfall unter der Therapie mit Aprotinin geringer ist als ohne, erscheint es wahrscheinlich, daß Aprotinin und Heparin in einer Art Konkurenz um die Kininogene zueinander stehen.

Es soll bei dieser spekulativen Interpretation nicht verschwiegen bleiben, daß Veneröd et al. bei in vitro zugesetztem Heparin keine Beeinflussung der Faktor XII abhängigen Präkallikrein-Aktivierung fanden (245). Desgleichen berichten Gallimore et al. von Untersuchungen, die im Heparinblut und Citratblut mit chromogenen Substraten gleiche Praekallikreinaktivitäten erbracht haben sollen (6). Andererseits ist die Problematik der Praekallikrein - Heparin - Interaktion auch Gallimore bekannt, weshalb er seinen Proben Polybrene zur Heparin Inaktivierung zusetzt (63).

2. Fibronectin - Fibrin-Monomere - Fibrin-Präzipitate (78, 80)

Wie erst kürzlich von Kaplan und Snedeker gezeigt werden konnte ist Fibronectin bei 37°C ein Lösungsvermittler für lösliches Fibrin (114) (Abb. 41).

Andererseits bildet Fibronectin unter der Wirkung von Heparin ein Kryopräzipitat, in das Fibrinogen eingebaut

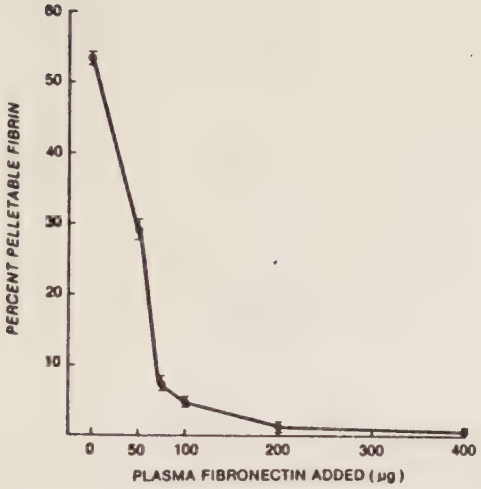

Abb. 41: Prozent Fällbarkeit von ^{125}J-Fibrin-Monomeren während 30minütiger Inkubation bei 37°C in der Anwesenheit unterschiedlicher Mengen Plasma-Fibronectin (114)

werden kann (62, 149, 158, 217, 229). Für die Bildung dieser Heparin induzierten Präzipitate ist Fibrinogen jedoch nicht obligat (9, 47, 160, 161, 164, 231). Dies steht im Gegensatz zu einem anderen Kryopräzipitat des Fibronectin, das unter der Wirkung von Thrombin nur gebildet wird, wenn genügend Fibrinogen im Plasma vorhanden ist (89, 157, 158, 211, 212, 230). Beide Arten der Kryopräzipitate gehen bei 37°C schnell und vollständig wieder in Lösung (62, 149, 161, 217, 229).

Fibrinogen, das seinerseits selbst als Lösungsvermittler der Fibrinoligomeren dient, wird in der Kälte von den o.g. Kryopräzipitaten gebunden. Diese Beobachtungen wer-

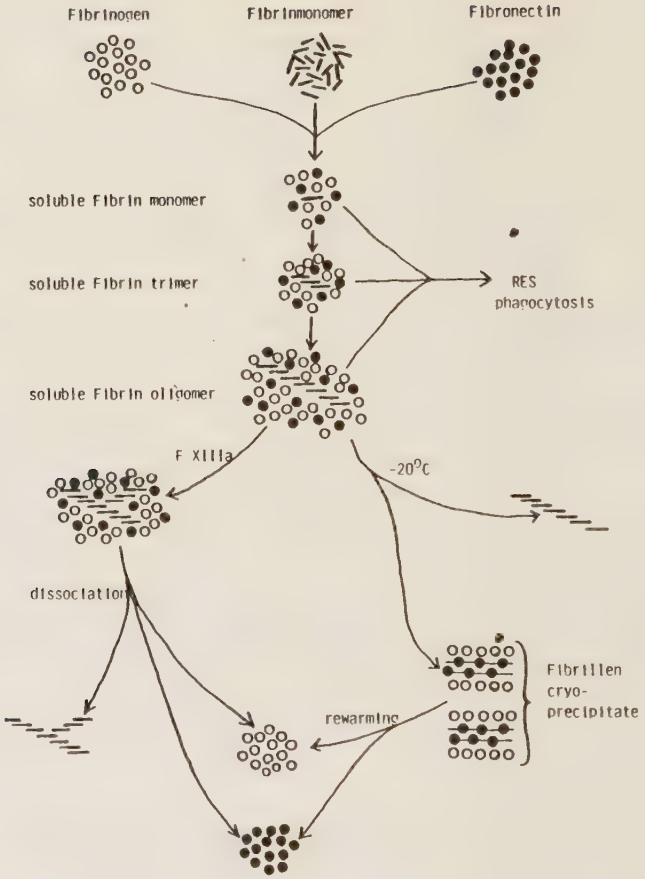

Abb. 42: Modell von Müller-Berghaus et al. (168, 169) für die Bildung und Ausfällung löslichen Fibrins, erweitert um die Komponente Plasma-Fibronectin. Bei Verbrauch von weniger als 1 % des Plasma Fibrin-Pools werden die anfallenden Fibrin-Monomere durch das RES beseitigt. Bei massivem Fibrinogenverbrauch kommt es zur Überlastung des RES und Fibrin wird ausgefällt. Durch Bildung eines Kryocopräzipitates aus Fibronectin und Fibrinogen wird lösliches Fibrin seiner "Detergentien" entkleidet und fällt konsekutiv aus.

den sowohl für unter Thrombinwirkung (230) als auch für Heparin induzierte (89) Fibronectin-Kryopräzipitate berichtet. Wird das im Blut befindliche Fibrinogen auf diese Weise in eine Kälte induzierte Fibronectin-Ausfällung einbezogen, so kommt es damit gleichzeitig zur Ausfällung der seiner Lösungsvermittler beraubten Fibrin-mono- und -oligomere. Da es bei der Kryopräzipitation nicht zu einer enzymatischen Polymerisation bzw. Copolymerisation kommt (62), gehen die Komponenten dieser Kryopräzipitate bei Erwärmung schnell wieder in Lösung. Das gleichzeitig ausgefällt Fibrin bleibt jedoch unlöslich zurück.

In den untersuchten Heparin-Plasmen werden in weitem Umfang nach dem Einfrieren bei -20°C und Auftauen Präzipitate gefunden, die auch bei 30 minütiger Erwärmung auf dem 37°C warmen Wasserbad nicht wieder gelöst werden können, die aber eine antigene Determinante des Fibrins aufweisen. Daneben werden in den meisten Heparinplasmen lösliches Fibrin (Fibrin-Monomere) nachgewiesen.

Über den Untersuchungszeitraum wird ein abfallender Fibronectinspiegel gemessen, der jedoch nur in den Heparinplasmen zwischen den Abnahmen : arteriell Beginn - Ende des totalen CPB (Wicoxon: $p \leq 0{,}05$); Beginn - 10' nach Ende des totalen CPB (Wilcoxon: $p \leq 0{,}01$) sowie coronarvenös Beginn - 10' nach Ende des totalen CPB (Wilcoxon: $p \leq 0{,}01$) signifikant ist. Der schon zum Zeitpunkt der ersten Probenentnahme auf ca. 80% des Normalwertes abgefallene Fibronectinspiegel ist zwar signifikant erniedrigt ($p \leq 0{,}025$), jedoch ist dies in voller Höhe auf die Hämodilution durch das Maschinen-Füllungsvolumen zurückzuführen.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse müssen die beobachteten Präzipitate als unter der Wirkung der Kryopräzipitation zustande gekommene Ausfällungen von Fibrin-Monomeren und Fibrin-Oligomeren angesehen werden. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der Tatsache, daß in den doppelt antikoagulierten Plasmen nur in Einzelfällen Präzipitate beobachtet werden. Dies erklärt sich aus dem Umstand, daß für die unter Thrombinwirkung ausfallenden Präzipitate Ca^{2+}-Ionen erforderlich sind (192). Andererseits fördern Ca^{2+}-Ionen auch die Bildung des Heparin induzierten Kryopräzipitates in Fibrinogen haltigen Lösungen sowohl in der Geschwindigkeit als auch in der Ausbeute (217, 230). Diese Ca^{2+}-Ionen werden aber durch Komplexierung mit EDTA aus den doppelt antikoagulkierten Plasmen entfernt.

Welcher der beiden Mechanismen tatsächlich die Fibrinpräzipitation verursacht, vermag hier nicht entschieden zu werden. Dennoch erscheint im Zusammenhang der Ergebnisse die Induktion der Präzipitation durch die Wirkung von Thrombin näherliegend, da bei hohen Heparin Konzentrationen, wie sie bei der Vollantikoagulation benötigt werden, das Gleichgewicht deutlich auf Seiten des monomeren Fibronectin liegt (101).

Vergleicht man nach Kenntnis der oben angeführten Resultate die Ergebnisse der Untersuchung auf Fibrin-Monomere und die beobachteten Fibrinpräzipitate derart miteinander, daß Plasmen, die Fibrin-Monomere und/oder Fibrin--Präzipitate enthalten als positiv gewertet werden und verfährt man mit den stark positiven Plasmen ebenso, so erhält man das in Abb. 43 wiedergegebene Ergebnis.

Nahezu in allen untersuchten Plasmen der vorliegenden

Untersuchung werden damit Endstufen der Blutgerinnung gefunden. Dabei können keine Unterschiede zwischen venösem, arteriellem oder coronarvenösem Blut festgestellt werden.

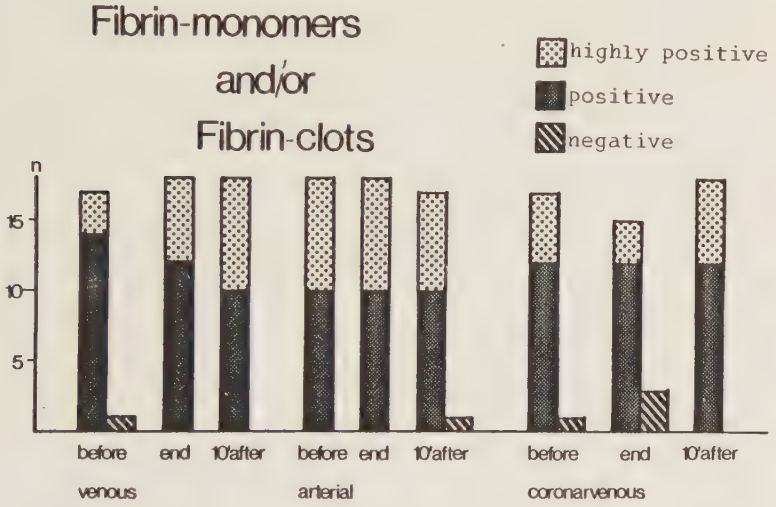

Abb. 43: Fibrin-Monomere und/oder Fibrin-Präzipitate in den Plasmen von 18 Patienten während bis 10 Minuten nach totalem CPB bei aorto-coronarer Bypassoperation

3. Antithrombin III (78)

Begünstigt wird die diffuse Aktivierung des Gerinnungssystems durch einen, bereits zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme (zu Beginn des totalen CPB) auf 75 % der normalen Aktivität abgesunkenen Antithrombin III-Spiegel. Bei AT III-Spiegeln in dieser Höhe ist das Thrombose-

-Risiko beireits außerordentlich hoch (116, 133, 206, 241). So werden in der Literatur bei solchen AT III Spiegeln von 60 % - 75 % Thrombosen berichtet (133, 241). Im Verlauf der extrakorporalen Zirkulation sinkt der AT III-Spiegel darüberhinaus noch signifikant weiter (Wilcoxon: $p \leq 0{,}05$) , wodurch die Gefahr der diffusen Aktivierung des Gerinnungssystems noch weiter gesteigert wird.

Die initiale Verminderung der AT III-Spiegel ist nur zu einem geringen Maße eine Wirkung der extrakorporalen Zirkulation. Vielmehr wird das Blut durch das Maschinen--Füllungsvolumen - das zur Hälfte aus Ringer's Lactatlösung besteht - um die gemessenen 20 % verdünnt, die die AT III-Konzentration gegenüber der Norm vermindert gemessen wird. Erst ein darüberhinausgehender Abfall der AT III-Aktivität kann auf die Aktivierung der Gerinnungskaskade und einen konsekutiven Verbrauch von Gerinnungsfaktoren zurückgeführt werden. Ähnliche Ergebnisse werden auch von anderen Autoren berichtet (235, 255). In diesen Arbeiten wird jedoch eine stärkere Abnahme der AT III Spiegel als in der vorliegenden Untersuchung gefunden, wobei es sicher von Bedeutung ist, daß der Zeitraum der Untersuchung in diesen Studien länger gewählt worden ist.

Die in der vorliegenden Arbeit gemessenen AT III-Aktivitäten zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen venösem, arteriellem oder coronarvenösem Blut. Auch kann keine Abhängigkeit der AT III-Konzentration von der Dauer des totalen CPB festgestellt werden.

4. Plasminogen - Plasmin (78, 79)

Der schon initial auf 50 % des Normalwertes erniedrigte Plasminogen-Spiegel ($p<0,005$) ist nur zum Teil durch die Hämodilution durch das Füllungsvolumen der Herz-Lungen-Maschine (ca. 20 %) erklärbar. Über den Zeitraum der Untersuchung bleibt der Plasminogenspiegel dann allerdings ziemlich konstant. Im coronarvenösen Blut ist dabei ein leichter Abfall, im venösen und arteriellen Blut eher ein geringfügiger Anstieg des Plasminogenspiegels zu verzeichnen. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Witzke und Elert (255) sowie Ten Cate et al. (235).

Andererseits steigt die meßbare Plasmin-Aktivität im selben Zeitraumraum signifikant an ($p<0,025$) und weist damit auf eine fortlaufende Aktivierung der Fibrinolyse hin. Leider ist der Plasminspiegel mit der angewendeten Untersuchungsmethode nicht quantifizierbar, die Aussage bleibt dennoch eindeutig. Auch durch Anwendung einer Modifikation der Methode, wie sie durch Angelkort und Kienel beschrieben wird (7), ist keine entscheidende Verbesserung zu erzielen. Ten Cate et al. haben andererseits während des laufenden Bypass einen deutlichen Abfall des Antiplasminspiegels beobachtet und bestätigen damit die Ergebnisse der vorleigenden Untersuchung (235).

Weder für Plasminogen noch für Plasmin kann ein signifikanter Unterschied der Spiegel im venösen, arteriellen oder coronarvenösen Blut nachgewiesen werden. Desgleichen zeigt sich keine Abhängigkeit von der Dauer des totalen CPB weder für die Plasminogenspiegel noch für die meßbare Plasminaktivität.

5. Fibrinogen-Spaltprodukte (78)

Fibrinogen-Spaltprodukte als Ergebnis der aktivierten Fibrinolyse können nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist, aufgrund der starken Aktivierung der Fibrinolyse, unerwartet, könnte jedoch mit der Tatsache in Zusammenhang stehen, daß Fibrinogen, das aus Heparin induzierten Kryopräzipitaten des Fibronectin gewonnen wurde, durch proteolytische Enzyme, einschließlich des Plasmin, nicht angegriffen wird (149). Andererseits ist der Untersuchungszeitraum nur sehr kurz, sodaß der Anstieg der FDP-Spiegel möglicherweise erst nach der letzten entnommenen Probe dieser Untersuchung nachweisbar wird.

6. Zink (81, 94)

In der vorliegenden Untersuchung wird zu Beginn des totalen CPB im peripheren Blut ein Zinkspiegel grenzwertig unterhalb der Norm, im coronarvenösen Blut ein niedrig normaler Zinkspiegel festgestellt. Ein Abfall des Serum-Zinks liegt in der Hauptsache bereits vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation. Zu Beginn des totalen CPB wird der Zinkspiegel dagegen durch das Maschinen Füllungsvolumen stabilisiert (56, 81, 94). Bis zehn Minuten nach Beendigung des totalen CPB steigt der Zinkspiegel dann geringfügig an (Wilcoxon-Mann-Whitney: $p \lessdot 0{,}1$ venös; $p \lessdot 0{,}05$ arteriell). Während des totalen CPB liegt die coronarvenöse Zinkkonzentration geringfügig höher als im peripheren Blut (schwach signifikant nur gegen venös: Ende des totalen CPB: $p \lessdot 0{,}1$). Dieser Unterschied ist zehn Minuten nach Beendigung des totalen CPB ausgeglichen.

Für die niedrigen Zinkspiegel zu Beginn des totalen CPB ist offensichtlich der Operationsstreß verantwortlich. Die dabei ausgeschütteten Corticoide mobilisieren Zink aus seinen Depots und begünstigen dessen Aufnahme in die Zellen (56, 239, 240).

Der Verlauf während des totalen CPB entspricht dem von Spiekermann et al. beschriebenen Muster, das diese Autoren bei der Erzeugung experimenteller Infarkte an Herzen von Bastardhunden fanden (107). Auch sie können eine nur geringe Zinkerhöhung im coronarvenösen gegenüber dem arteriellen Blut zeigen, die sich jedoch statistisch nicht sichern läßt. Andererseits in dieser Untersuchung von Zinkkonzentrationen in der Herzlymphe berichtet, die bis zum ca. 100fachen der Konzentration im arteriellen Blut beträgt. Dieser Befund spricht für eine Ausschwemmung von Zink aus den ischämisch geschädigten Herzmuskelzellen (107, 219). Offensichtlich kommt es unter der Behandlung mit der Herz-Lungen-Maschine trotz Operation in Hypothermie und bei Herzstillstand zu einem diffusen Muskelschaden am Herzen. Dieser ist in seinem Ausmaß mit den vorliegenden Daten nicht abschätzbar. Da der durch Streß verursachte Zinkabfall (56, 239, 240) den ischämisch bedingten Anstieg überlagert, muß dieser Schaden zudem als größer angenommen werden, als durch die beobachteten Zinkverluste ausgedrückt wird.

Eine Störung des Energiestoffwechsels ist in geringem Umfang auch im peripheren Blut nachweisbar. Dort nimmt sie auch noch innerhalb der ersten zehn Minuten nach Beendigung des totalen CPB zu. Wegen des durch einen - oder mehrere Myocardinfarkte meist schwer vorgeschädigten Herzens, andererseits aber der guten Regenerationsfähigkeit vieler peripherer Gewebe, erscheint der Myocardschaden

für die Patienten von weit schwerwiegenderer Bedeutung.

Der in der Literatur berichtete postoperative Zinkabfall (45, 189) ist trotz Substitution mit 500 ml Inzolen-Infusio^{R} Lösung auch in der vorliegenden Untersuchung 24 Stunden post operativ signifikant nachweisbar ($p < 0{,}01$). Dieser niedrige Serum-Zinkspiegel erscheint wenig wünschenswert, da ein Zinkmangel im Organismus zu einer Störung der Wundheilung führen kann (46, 56, 93, 175, 186, 232). Unglücklicherweise verliert der Organismus gerade im Zinkmangel noch weiteres Zink durch eine exzessive Hyperzinkurie (57, 209), womit der Zinkmangel sich selbst perpetuiert.

Singal et al. zeigen eine für den Herzmuskel protektive Wirkung des Zinks gegen die Wirkung der Catecholamine, und erklären diese durch eine Zink induzierte Membranstabilisierung (216). Nach Zink-Applikation können die durch Isoproterenol am Rattenherzen hervorgerufenen Schäden signifikant verringert werden und die Überlebensrate (nach sieben Tagen) der Isoproterenol behandelten Ratten steigt von 75 % auf 100 % an. Ferner wird in dieser Untersuchung bei den Zink behandelten Ratten eine erhöhte Phagozytoseaktivität im geschädigten Herzmuskel nachgewiesen. Dieser Befund weist auf eine beschleunigte Abräumung geschädigten Gewebes unter der Zinkwirkung hin, ein Effekt, der für die Patienten nur vorteilhaft sein kann. In diesem Sinne erscheint die von Schroll et al. durchgeführte intraoperative und postoperative überschießende Zink-Substitution eine wünschenswerte Maßnahme zu sein (226). Negativ fällt dagegen ins Gewicht, daß kurz nach einer Zink-Injektion (6,88 mg $ZnCl_2$/kgKG) ein Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes um 30 mm Hg bzw. 20 mm Hg zu verzeichnen ist (107). Diese

negativ inotrope und Gefäßtonus senkende Wirkung wird gleichfalls von Zinkaspartat hervorgerufen (107). Oben genannter Effekt ist nur bei hypertoner Kreislauflage wünschenswert, weshalb einem weniger radikalen Vorgehen, der alleinigen Substitution des Zinks bis zur Normgrenze, der Vorzug gegeben werden sollte (225).

7. Magnesium (81, 94)

Auch die Magnesiumkonzentrationen im peripheren und coronarvenösen Blut liegen unterhalb der Normgrenzen ($p \leq 0{,}05$). Dieser Effekt ist jedoch ausschließlich auf die niedrige Magnesiumkonzentration des Maschinen-Füllungsvolumens zurückzuführen. Hingegen zeigt der Magnesiumspiegel zwischen Narkose-Einleitung und Beginn der extrakorporalen Zirkulation einen konstanten, an der unteren Normgrenze liegenden Wert (81, 94). Der geringe Konzentrationsunterschied zwischen peripherem und coronarvenösem Blut könnte dabei auf einen geringfügigen Rest der Kardioplegielösung (LK 352 mit 0,36g Mg-Aspartat pro 1000 ml Kardioplegielösung) zurückzuführen sein, der nicht wieder abgesaugt werden konnte.

Im Zeitraum bis zehn Minuten nach der Aufhebung des totalen CPB steigt der Magnesiumspiegel dann bis auf grenzwertig normale Werte an. Dieser Anstieg ist wegen einer relativ starken Streuung nur im arteriellen Blut schwach signifikant ($p \leq 0{,}1$).

Das coronarvenöse Blut zeigt demgegenüber ein völlig unterschiedliches Verhalten. Bis zum Ende des totalen cardiopulmonalen Bypasses steigt der Magnesiumspiegel steil an ($p \leq 0{,}05$) und fällt nach Aufhebung des totalen

CPB durch Ausgleich des Magnesium-Spiegels mit dem peripheren Blut ebenso steil wieder ab ($p<0,01$). Der Unterschied der Magnesiumkonzentrationen zwischen peripherem und coronarvenösem Blut ist dabei signifikant ($p<0,01$ venös; $p<0,025$ arteriell).

Shen und Jennings (213) sowie andere Untersucher (174) haben gezeigt, daß der ischämisch geschädigte Herzmuskel einen deutlichen Magnesiumverlust erleidet. Dieser Magnesiumverlust könnte die Ursache des steilen Anstiegs der Magnesiumkonzentration im coronarvenösen Blut sein. Hiermit deuten auch die Resultate der Untersuchungen des Magnesiumspiegels auf die bereits beim Zink diskutierte ischämische Herzmuskelschädigung. Demgegenüber sind die Veränderungen des Magnesiumspiegels im peripheren Blut von nur untergeordneter Bedeutung.

Der postoperative Magnesiumverlust in der vorliegenden Untersuchung ist, im Gegensatz zu der Untersuchung von Scheinmann et al. (221), nur geringfügig und nicht signifikant. Dies spricht für eine durch die obligate Therapie mit 500 ml der Elektrolytlösung Inzolen-Infusio^{R} als Infusion nahezu ausreichenden Magnesium-Substitution. Wegen der vielseitigen Wirkungen und Einflüsse des Magnesiums - insbesondere auf die Erregungsbildung im Herzen - wäre jedoch auch hier eine weitere Anhebung des Magnesiumspiegels in den Normbereich hinein wünschenswert.

8. Calcium (81, 94)

Neben den Ischämie bedingten Magnesiumverlusten haben Shen und Jennings beim irreversibel ischämisch geschädigten Herzmuskel eine exzessive Calciumaufnahme gezeigt

(213). Eine Calciumaufnahme in die Zellen ist bei nur reversibel ischämisch geschädigten Herzmuskelzellen nicht nachweisbar. Diese extra-/intrazelluläre Elekrtolytverschiebung kann somit als Beweiß von Zelluntergängen gelten (214).

In der vorliegenden Untersuchung liegen die Calciumspiegel sowohl des peripheren als auch des coronarvenösen Blutes zu Beginn des totalen CPB innerhalb des Normbereiches. Bis zehn Minuten nach Beendigung des totalen CPB sind die Calciumspiegel im peripheren Blut dann leicht aber signifikant abgefallen ($p<0,01$). Sie liegen jedoch noch immer im Normbereich.

Während der Dauer des totalen CPB fällt der coronarvenöse Calciumspiegel hingegen wesentlich stärker (1 mg/dl) ab ($p<0,005$), wobei sich die Konzentrationen im peripheren Blut von denen im coronarvenösen Blut signifikant unterscheiden (gegen venös: $p<0,025$; gegen arteriell: $p<0,05$). In den ersten zehn Minuten nach Beendigung des totalen CPB ist jedoch auch hier ein Ausgleich der Calciumkonzentrationen zwischen peripherem und coronarvenösem Blut eingetreten.

Das Muster der Calciumspiegel erscheint, ähnlich dem des Magnesiums, das Pendant der oben angeführten Ergebnisse der Untersuchungen nach artefiziellen Infarkten. Diese Ergebnisse lassen sich kaum anders interpretieren, als daß es unter der Behandlung mit der Herz-Lungen-Maschine zu einer diffusen ischämischen Schädigung des Herzmuskels kommt.

In den ersten 24 Stunden nach der Operation ist der Calciumhaushalt unter der Therapie ausgeglichen.

Der Zusammenhang der Ergebnisse über die Spiegelverläufe des Zink, Magnesium und Calcium verstärken in ihrer gleichlaufenden Aussage die Vorstellung des irreversiblen Herzmuskelschadens noch, wobei die peripheren und coronarvenöse Calciumspiegel - unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Shen und Jennings (s.o.) (213, 214) - die Herzmuskelzelluntergänge nahezu beweißen. Diese Schädigung erfolgt bei mittleren Operationszeiten von 47, ± 16,5 Minuten unter totalem CPB trotz der intensiven Maßnahmen zum Schutz des Herzens wie z.B. der Kardioplegie und der Operation in Hypothermie. Es ist dabei jedoch darauf zu verweisen, daß sich weder zu der Dauer der totalen Ischämie, noch zur Körpertemperatur oder dem Blut pH-Wert während der Operation eine Beziehung statistisch sichern läßt. Auch weist die große interindividuelle Streubreite darauf hin, daß die Behandlung mit der Herz-Lungen-Maschine von den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich vertragen wird.

Eine Vorhersage über die Toleranz der extrakorporalen Zirkulation ist mit den bis jetzt erlangten Erkenntnissen noch nicht möglich. Solange noch kein besserer Myokardschutz möglich ist und auch keine prognostischen Aussagen zu treffen sind, ist in jedem Fall eine Verkürzung der Perfusionszeiten in totaler Ischämie anzustreben.

9. Ketonkörper

Nach Shen und Jennings wird das bei der ischämischen Herzmuskelschädigung durch die Zellen exzessiv aufgenommene Calcium weiter in die Mitochondrien verlagert und dort gemeinsam mit Phospat ausgefällt (214). Die Calciumaufnahme ist dabei eine energieabhängige Reaktion. Sie ist

gebunden an die Gegenwart von Succinat oder ß-Hydroxybutyrat als Substrate sowie ATP und anorganischem Phosphat (38, 134, 201, 214). Sie ist Ausdruck der verminderten Fähigkeit ischämisch geschädigter Zellen, integrierte Funktionen wahrzunehmen (105).

Tatsächlich weist das Blut der untersuchten Patienten im Mittel erhöhte ß-Hydroxybutyrat-Blutspiegel auf, die im peripheren Blut über den gesamten Untersuchungszeitraum ziemlich konstant bleiben. Im coronarvenösen Blut hingegen fallen die ß-Hydroxybutyratspiegel über den gesamten Untersuchungszeitraum ab. Dieser Abfall ist wegen der außerordentlich hohen Streuung nicht signifikant. Dennoch könnte dieses Ergebniss Ausdruck der oben genannten energieverbrauchenden Calcium-Akkumulation in den Zellen sein.

Die Acetacetatspiegel sind im Blut der untersuchten Patienten zu Beginn des totalen CPB peripher sowie coronarvenös im Normbereich. Sie steigen im venösen und arteriellen Blut bis zum Ende des totalen CPB an (signifikant nur venös: $p < 0{,}025$), während im coronarvenösen Blut die Acetacetatspiegel über den Untersuchungszeitraum leicht aber nicht signifikant abfallen.

Die erhöhten Spiegel von Acetacetat und Hydroxybutyrat im peripheren Blut sind Ausdruck der verstärkten Energiegewinnung durch Mobilisierung von Fettsäuren. Dieser katabole Stoffwechselweg wird durch die Catecholamin-Ausschüttung eingeleitet, die durch den Operationsstreß hervorgerufen wird. Dies wird auch von anderen Untersuchern während des extrakorporalen Kreislaufs nachgewiesen (193, 236).

10. Lactat

Erwartungsgemäß ist der Serum-Lactatspiegel als Ausdruck der Lactatbelastung durch das Maschinen-Füllungs-Volumen über den gesamten Untersuchungszeitraum erhöht. Als Ausdruck der ischämischen Bedingungen des Herzens steigt er im coronarvenösen Blut signifikant bis zum Ende des totalen CPB weiter an ($p \leq 0{,}01$). Er fällt in den ersten zehn Minuten nach der Öffnung der Aortenklemme wieder auf das Niveau der Spiegel im peripheren Blut. Dort bleiben die Lactatspiegel über den gesamten Untersuchungszeitraum praktisch unverändert. Auch damit erfährt die Annahme einer ischämischen Herzschädigung während der extrakorporalen Zirkulation weitere Verstärkung.

F) ZUSAMMENFASSUNG

Durch die vorliegende Arbeit wird eine diffuse Aktivierung der Gerinnung und eine massive Aktivierung der Fibrinolyse während der extrakorporalen Zirkulation in der Herzchirurgie nachgewiesen. Dies ergibt sich einerseits aus der Tatsache, daß in nahezu allen untersuchten Plasmen Endstufen der Gerinnung nachweisbar sind. Andererseits ist der Plasminogenspiegel stark abgefallen, und die Plasminaktivität nimmt über den Untersuchungszeitraum signifikant zu. Fibrinogen-Spaltprodukte als Produkte der proteolytischen Wirkung des Plasmins waren jedoch in den untersuchten Plasmen nicht nachweisbar.

Ein leichter Abfall der Fibronectinspiegel könnte für die Einbeziehung dieses Proteins in die Gerinnung sprechen. Eine andere, pathogenetisch möglicherweise wichtigere Rolle kommt dem Fibronectin dahingehend zu, als durch die Bildung von Fibronectin-Kryopräzipitaten das sonst lösliche Fibrin (Fibrin-Monomere) seiner Lösungsvermittler (Fibrinogen) beraubt wird und ausfällt. In wieweit dieser in vitro beobachtbare Vorgang auch in vivo bei der Abkühlung der Körpertemperatur während Herzoperationen unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine tatsächlich von Bedeutung ist, bleibt ungeklärt.

Ein "Heparineffekt", durch den Praekallikrein im Plasma maskiert wird, verhindert eine Aussage über das Praekallikrein-Kallikrein-System. Dieser "Heparineffekt" läßt einige in der Literatur berichtete Untersuchungen über das Kininogen-Kinin-System bei extrakorporaler Zirkulation während Operationen am Herzen in einem neuen Zusammenhang erscheinen.

Das Fehlen signifikanter arterio-venöser Differenzen bei allen untersuchten Gerinnungsfaktoren schließt eine direkte Wirkung der Herz-Lungen-Maschine aus. Die beobachtete Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems sollte nach Möglichkeit verhindert werden.

Ob die untersuchten Blutproben, so wie sie vom Patienten gewonnen werden, weiterverarbeitet werden oder zusätzlich mit EDTA antikoaguliert sind, hat mit Ausnahme der Kryopräzipitate und des Ausmaßes der durch den "Heparineffekt" altetrierten Praekallikreinaktivierbarkeit keinen Einfluß auf die Ergebnisse.

Die Spiegelverläufe von Zink, Magnesium und Calcium im peripheren und coronarvenösen Blut weisen auf eine ischämische Schädigung des Herzmuskels im Verlauf der extrakorporalen Zirkulation bei Operationen am Herzen hin. Diese wird auch nicht durch die angewendete Hypothermie und die Kardioplegie verhindert. Die Patienten tolerieren die Herz-Lungen-Maschine unterschiedlich gut. Es läßt sich keine Abhängigkeit der Bypass-Toleranz vom Blut-pH-Wert, von der Dauer des totalen cardiopulmonalen Bypass oder von der Temperatur nachweisen. Mit den bisher gewonnenen Erkenntnissen ist keine Voraussage über die Ischämietoleranz des einzelnen Patienten möglich. Solange kein effektiverer Myokardschutz zur Verfügung steht, sollte eine möglichst kurze Ischämiezeit des Herzens angestrebt werden.

24 Stunden postoperativ ist der Haushalt des Zinks, Magnesiums und Calciums unterschiedlich gut ausgeglichen. Der Zinkspiegel sollte angehoben werden. Dies erscheint auch für den Magnesiumspiegel - über das bis jetzt geübte

Maß hinaus - wünschenswert.

Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat sind während der extrakorporalen Zirkulation bei Herzoperationen erhöht im Blut nachweisbar. Darüberhinaus steigen die Acetacetatspiegel im peripheren Blut weiter an. Hingegen fallen die ß-Hydroxybutyratspiegel im coronarvenösen Blut ab. Dieser Abfall, der nicht signifikant ist, könnte Substrat des energieverbrauchenden Mechanismus sein, über den Calcium in irreversibel ischämisch geschädigten Herzmuskelzellen exzessiv angereichert wird.Erwartungsgemäß sind die Lactatspiegel, wegen der hohen Lactatzufuhr durch das Maschinen-Füllungsvolumen, erhöht.

G) LITERATURVERZEICHNIS

1) Abildgaard, U.:
Purification of Two Progressive Antithrombins in Human Plasma
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 19, 190 - 195 (1967)

2) Abildgaard, U.:
Highly Purified Antithrombin III with Heparin Cofactor Activity Prepared by Disc Electrophoresis
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21, 89 - 91 (1968)

3) Abildgaard, U.:
Antithrombin III Assay Using Chromogenic Substrates
In: Chromogenic Peptide Substrates - Chemistry and Clinical Usage - M.F. Scully, V.V. Kakkar (eds.)
S. 171 - 179, Churchill Livingston Edinburgh - London - New York (1979)

4) Abildgaard, U.; Lie, M.; Odegard, M.; Odegard, O.R.:
A Simple Amidolytic Method for the Determination of Functionally Active Antithrombin III
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 36, 109 - 112 (1977)

5) Ali, U.; Mautner, V.M.; Lanza, R.; Hymes, R.O.:
Restoration of Normal Morphology, Adhesion and Cytoskeleton in Transformed Cells by Addition of Transformation-Sensitive Surface Protein
Cell 11, 115 - 126 (1977)

6) Amundsen, E.; Aasen, A.O.; Gallimore, M.J.; Larsbraaten, M; Lyngaas, K.:
The Plasma-Kallikrein-Kinin System in Endotoxin Shock in Dogs
In: Chromogenic Peptide Substrates - Chemistry and Clinical Usage - M.F. Scully, V.V. Kakkar (eds.)
S. 72 - 82, Churchill Livingston Edinburgh - London - New York (1979)

7) Angelkort, B.; Kienel, R.:
Zuverlässigkeit und Aussagekraft der photometrischen Bestimmung von Plasminogen, Plasmin und Antiplasmin mit der chromogenen Substanz S - 2251
In: Prostaglandine und Plättchenfunktion - H.K. Breddin (ed.) S. 257 - 262, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1978)

8) Aronsen, K.F.; Eklund, G.; Kindmark, C.O.; Laurell, C.B.
Sequential Changes of Plasma Proteins After Surgical Trauma
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29, Suppl. 124, 127 -

136 (1972)

9) Bang, N.U.; Hansen, M.S.; Smith, G.F.; Mosesson, M.W.: Properties of Soluble Fibrin Polymers Encountered in Thrombotic States
Thromb. Diathes Haemorrh. (Stuttg.) 56, Suppl., 75 - 90 (1973)

10) Becker, D.; Kurth, R.; Crithly, D.; Fries, R.; Heinz, B.J.:
Distinguishable Transformation-Defective Phenotypes Among Temperature Sensitive Mutants of Rous-Sarcoma Virus
J. Virol. 21, 1042 - 1055 (1977)

11) Berry, H.E.; Collier, J.G.; Vane, J.R.:
The Generation of Kinins in the Blood of Dogs During Hypotension Due to Haemorrhage
Clin. Sci. 39, 349 - 365 (1970)

12) Bick, R.L.; Adams, T.:
Disseminated Intravascular Coagulation: Etiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment
Medical Counterpoint 6, 38 - 47 (1974)

13) Bick, R.L.; Dukes, M.L.; Wilson, W.L.; Fekete, L.F.
Antithrombin III as a Diagnostic Aid in Disseminated Intravascular Coagulation
Thromb. Res. 10, 721 - 729 (1977)

14) Bick, R.L.; Kovacs, I.; Feket, L.F.:
A New Two-Stage Functional Assay for Antithrombin III (Heparin Cofactor): Clinical and Laboratory Evaluation
Tromb. Res. 8, 745 - 756 (1976)

15) Biron, P.:
Pulmonary Extraction of Bradykinin and Eleboisin
Res. Can. Biol. 27, 75 - 76 (1968)

16) Bleich, H.L.; Bora, E.S.:
Actions and Interactions of Antithrombin and Heparin
N. Engl. J. Med. 292, 146 - 151 (1975)

17) Bleyl, U.; Kuhn, W.; Graeff, H.:
Retikuloendotheliale Clearance intravasaler Fibrinmonomere in der Milz
Thromb. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 22, 87 - 100 (1969)

18) Blombäck, M.; Blombäck, B.; Olsson, P.; Svendsen, L.:
The Assay of Antithrombin III Using a Synthetic Chromogenic Substrate for Thrombin
Thromb. Res. 5, 621 - 632 (1974)

19) Blumenstock, F.; Weber, P.; Saba, T.M.; Laffin, R.:
Electroimmunoassay of Alpha-2-Opsonic Protein During Reticuloendothelial Blockade
Am. J. Physiol., Regulatory Integrative Comp. Physiol. 1, R 80 - 87 (1977)

20) Boehringer Mannheim GmbH
Laborvorschrift Antithrombin III

21) Boehringer Mannheim GmbH
Laborvorschrift Fibronectin - Opsonic Protein

22) Boehringer Mannheim GmbH
Laborvorschrift FM - lösliches Fibrin

23) Boehringer Mannheim GmbH
Schriftliche Mitteilung

24) Braunstein, K.M.; Eurenius, K.:
Minimal Heparin Cofactor Activity in Disseminated Intravascular Coagulation and Cirrhosis
Am. J. Clin. Pathol. 66, 488 - 494 (1976)

25) Buddecke, E.:
Grundriss der Biochemie
Walter de Gruyter & Co, Berlin (1970)

26) Chen, L.B.; Gallimore, P.H.; Mc Dougall, J.K.:
Correlation Between Tumor Induction and the Large External Transformation Sensitive Protein on the Cell Surface
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 73, 3570 - 3574 (1976)

27) Chen, L.B.; Summerhayes, I.; Hsieh, P.; Gallimore, P.H.:
Possible Role of Fibronectin in Malignancy
J. Supramol. Structure 12, 505 - 516 (1979)

28) Claeson, C.; Friberger, P.; Knös, M.; Eriksson, E.:
Methods for Determination of Prekallikrein in Plasma, Glandular Kallikrein and Urolinase
Haemostas. 7, 76 - 78 (1978)

29) Claeys, H.; Molla, A.; Verstraete, M.:
Conversion of NH_2-Terminal Glutamic Acid to NH_2-Terminal Lysine Human Plasminogen by Plasmin
Thromb. Res. 3, 515 - 523 (1973)

30) Clowes, G.H.A.jr.:
Extracorporal Maintainance of Circulation and Respiration
Physiol. Rev. 40, 826 - 919 (1960)

31) Cochrane, C.G.; Revak, S.D.; Wuepper, K.D.; Johnston, A.; Morrison, D.C.; Ulevitch, R.:

Soluble Mediators of Injury of Microvasculature; Hageman Factor and Kinin Forming Intrinsic Clotting and Fibrinolytic System
Microvasc. Res. 8, 112 - 121 (1974)

32) Collen, D.; Ong, E.G.; Johnson, A.J.:
Human Plasminogen: In Vitro and in Vivo Evidence for the Biological Integrity of NH_2-Terminal Glutamic Acid Plasminogen
Thromb. Res. 7, 515 - 529 (1975)

33) Colman, R.W.; Mattler, L.; Sherry, S.:
Studies on the Prekallikrein (Kallikreinogen) - Kallikrein Enzym System of Human Plasma. II. Evidence Relating the Kaolin-Activated Arginine Esterase to Plasma Kallikrein
J. Clin. Invest. 48, 23 - 32 (1969)

34) Colman, R.W.; Minna, J.D.; Robboy, S.J.:
Disseminated Intravascular Coagulation: A Problem in Critical-Care Medicine
Heart and Lung 3, 789 - 794 (1974)

35) Damus, P.S.; Garni, A.; Wallace, G.A.:
Immunologic Measurement of Antithrombin III - Heparin Cofactor and α_2-Macroglobulin in Disseminated Intravascular Coagulation and Hepatic Failure Coagulopathy
Thromb. Res. 6, 27 - 38 (1975)

36) Damus, P.S.; Hieks, M.; Rosenberg, R.D.:
Anticoagulant Action of Heparin
Nature 246, 355 - 357 (1973)

37) Deklerk, J.; Benzer, H.; Haider, W.; Pauser, G.; Stellwag, F.:
Beeinflußung des Kininogen-Kinin Systems durch einen Kallikreinhemmer bei Operationen am offenen Herzen in extracorporaler Zirkulation
Anaesthesist 26, 639 - 643 (1977)

38) De Luca, H.F.; Engstrom, G.W.:
Calcium Uptake by Rat Kidney Mitochondria
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 47, 1744 - 1750 (1961)

39) Denk, S.; Eisen, V.; Blümel, G.:
Effect of Organic Kallikrein and Blood Coagulation, Complement and Esterolytic Activity of Plasmin
In: Kininogenases - Kallikrein III - G.L. Haberland, J.W. Rohen, G. Blümel, P. Huber (eds.) S. 41 - 53, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1975)

40) Dennhardt, R.; Haberich, F.J.:
Effect of Kallikrein on the Absorption of Water,

Elektrolytes and Hexoses in the Intestine of Rats
In: Kininogenases - Kallikrein I - G.L. Haberland, J.W. Rohen, I. Suzuki (eds.) S. 81 - 88, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1973)

41) Dessau, W.; Adelmann, B.C.; Timpl, R.; Martin, G.R.:
Identification of the Sites in Collagen α-Chains that Bind Serum Anti-Gelatin Factor (Cold Insoluble Globuline)
Biochem. J. 169, 55 - 59 (1978)

42) Deutsche Kabi GmbH
Laborvorschrift Plasminogen

43) Deutsche Kabi GmbH
Laborvorschrift Praekallikrein

44) Deutsche Wellcome GmbH
Laborvorschrift FDP

45) Dieter, R.A.jr.; Neville, W.E.; Piffarré, R.:
Serum Electrolyte Changes After Cardiopulmonary Bypass with Ringer's Lactat Solution Used for Hemodilution
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 59, 168 - 177 (1970)

46) Domres, B.; Heller, W.; Koslowski, L.; Schmidt, K.:
Das Verhalten von Magnesium und Zink nach kontrollierten Verbrennungstraumen der Ratte
Langenbecks Arch. Chir. 343, 107 - 112 (1977)

47) Edsall, J.T.; Gilbert, G.A.; Scherage, H.A.:
The Non-Clotting Component of the Human Plasma Fraction I-1 ("Cold Insoluble Globulin")
J. Am. Chem. Soc. 77, 157 - 161 (1955)

48) Egberg, N.; Bergstrom, K.:
Synthetic Chromogenic Substrates in the Assay for Plasmaprekallikrein and Coagulation Factors II and X
In: Chromogenic Peptide Substrates - Chemistry and Clinical Usage - M.F. Scully; V.V. Kakkar (eds.) S. 61 - 67, Churchill Livingston Edinburgh - London - New York (1979)

49) Eisen, V.:
Fibrinolysis and Formation of Biologically Active Polypeptides
Brit. Med. Bull. 20, 205 - 209 (1964)

50) Engvall, E.; Rouslathi, E.; Miller, E.J.:
Affinity of Fibronectin to Collagen of Different Genetic Types and to Fibrinogen
J. Exp. Med. 147, 1584 - 1595 (1978)

51) Erdös, E.G.:
Hypotensive Peptides: Bradykinin, Kallidin and Ele-

doisin
In: Advances in Pharmacology Vol. 4 - S. Garrattini, P.A. Shore, E. Costa et al. (eds) S. 1 - 90, Academic Press New York - London (1966)

52) Erdös, E.G.:
Angiotensin I Converting Enzyme
Circ. Res. 36, 247 - 255 (1975)

53) Ferreira, S.H.; Vane, J.R.:
Prostaglandins: Their Disappearance from and Release into Circulation
Nature 216, 868 - 873 (1967)

54) Fischer, M.:
Verhalten menschlicher Plasmininhibitoren bei intravasal erhöhter fibrinolytischer Aktivität
Thromb. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 23, 513 - 552 (1970)

55) Fischer, W.F.; Collins, M.W.:
Relationship Between Serum Zinc and Copper and Risk Factors Associated with Cardiovascular Disease
Am. J. Clin. Nutr. 34, 595 -597 (1981)

56) Fodor, L.; Dölp, R.; Eschner, J.; Ahnefeld, F.W.:
Operationsbedingter Zinkverlust als limitierender Faktor im Zellstoffwechsel
Anaesthesist 22, 393 - 399 (1973)

57) Fodor, L.; Eschner, J.; Dick, W.; Ahnefeld, F.W.:
Die klinische Bedeutung des Zinkmangelsyndroms - Zusammenhänge zwischen Zinkmangel und Hypoproteinämie
Anaesthesist 21, 456 - 459 (1972)

58) Förster, H.; Mehnert, H.:
Kohlehydratstoffwechsel
In: Klinische Pathophysiologie 4. Auflage - W. Siegenthaler (Hrg.) S. 34 - 100, Georg Thieme Stuttgart (1979)

59) Frey, E.K.; Kraut, H.:
Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung
Arch. Exp. Path. Pharmacol. 133, 1 - 56 (1928)

60) Friberger, P.; Knös, M.:
Plasminogen Determination in Human Plasma
In: Chromogenic Peptide Substrates - Chemistry and Clinical Usage - M.F. Scully; V.V. Kakkar (eds.) S. 128 - 139, Churchill Livingston Edinburgh - London - New York (1979)

61) Furcht, L.T.; Wendelschafer-Crabb, G.; Mosher, D.F.; Arneson, M.; Hammerschmidt, P.; Woodbridge, P.:
The Role of Fibronectin in Normal Platlet Aggre-

gation and Demonstration of an Inherrited Disease with Defective Platelet Aggregation Correctable with Normal Fibronectin
J. Cell. Biol. 83, 61a (1979)

62) Fyrand, O.; Solum, N.O.:
Heparin Precipitable Fraction (HPF) from Dermatological Patients. II Studies on the Non-Clottable Proteins - Identification of Cold Insoluble Globulin as the Main-Clottable Component
Thromb. Res. 8, 659 - 672 (1976)

63) Gallimore, M.J.:
persönliche Mitteilung

64) Gallimore, M.J.:
Serum Inhibitors of Fibrinolysis
Brit. J. Haematol. 31, 217 - 231 (1975)

65) Gallimore, P.H.; Mc Dougall, J.K.; Chen, L.B.:
In Vitro Traits of Adenovirus Transformed Cell Lines and their Relevance to Tumorgenicity in Nude Mice
Cell 10, 669 - 678 (1977)

66) Ganrot, P.O.:
Inhibition of Plasmin Activity by α_2-Macroglobulin
Clinica Chimica Acta 16, 328 - 330 (1967)

67) Gans, H.; Tan, B.H.:
α_1-Antitrypsin, an Inhibitor for Thrombin and Plasmin
Clinica Chimica Acta 17, 111 - 117 (1967)

68) Gautvik, K.M.; Rugstad, H.E.:
Kinin Formation and Kininogen Depletion in Rats After Intravenous Injection of Ellagic Acid
Brit. J. Pharmacol. 31, 390 - 400 (1967)

69) Ginsberg, M.H.; Pointer, R.G.; Forsyth, J.; Birdwell, C.; Plow, E.F.:
Thrombin Increases Expression of Fibronectin Antigen on the Platlet Surface
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 77, 1049 - 1053 (1980)

70) Gjönnaess, H.:
Cold Promoted Activation of Factor VII: III. Relation to the Kallikrein System
Thromb. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 28, 182 - 193 (1972)

71) Gleichmann, U.:
Postoperativer Elektrolyt- und Wasserhaushalt nach Mitralklappenersatz
Thoraxchirurgie 20, 318 - 324 (1972)

72) Gleichmann, U.; Birks, W.; Bostroem, B.; Kreuzer, H.:
Untersuchungen über den Einfluß von Aldosteron-Antagonisten Aladiene-Kalium auf den sekundären Aldosteronismus nach Operationen mit der Herz-Lungen--Maschine
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17, 741 - 744 (1967)

73) Gleichmann, U.; Bostroem, B.; Kreuzer, H.; Löhr, B.:
Sekundärer Aldosteronismus nach Operationen mit der Herz-Lungenmaschine und seine Beeinflußung durch Aldactone
Anaesthesist 14, 355 - 359 (1965)

74) Godal, H.C.; Rygh, M.; Laake, K.:
Progressive Inactivation of Purified Factor VII by Heparin and Antithrombin III
Thromb. Res. 5, 773 - 775 (1974)

75) Gollup, S.:
Heparin Rebound in Open Heart Surgery
Surg. Gynecol. Obstet. 124, 337 - 346 (1967)

76) Gressner, A.M.; Wallraff, P.:
Ein lasernephelometrisches Verfahren zur Bestimmung der Fibronectin Konzentration im Plasma
GIT Labor Medizin 3, 218 - 221 (1980)

77) Gulba, D.; Heller, W.; Hoffmeister, H.-E.; Renz, C.:
Aprotinin Treatment During Cardiopulmonary Bypass - Investigations into Prekallikrein/Kallikrein and Related Systems
unveröffentlicht

78) Gulba, D.; Heller, W.; Hoffmeister, H.-E.; Huth, Ch.:
The Behaviour of the Clotting and Fibrinolytic Systems Under Extracorporal Circulation Conditions
Life Support Systems - Proceedings of the IXth Annual Meeting ESAO, 157 - 160 (1982)

79) Gulba, D.; Heller, W.; Hoffmeister, H.-E.; Seybold--Epting, W.:
The Level of Prekallikrein and Plasminogen Under Extracorporal Circulation Conditions
In: Agents and Actions Suppl. Vol. 9 - H. Fritz, G. Dietze, F. Fiedler, G.L. Haberland (eds) - S. 649 - 666, Birkenhäuser Basel - Boston - Stuttgart (1982)

80) Gulba, D.; Heller, W.; Hoffmeister, H.-E.; Seybold--Epting, W.:
Studies on the Fibronectin Level Under Extracorporal Circulation Conditions Using a Turbidimetric Immuno Assay

In: Proccedings of the First International Meeting on F XIII and Fibronectin
im Druck

81) Gulba, D.; Heller, W.; Hoffmeister, H.-E.; Walker, H.:
The Level of Zinc, Magnesium and Calcium in Coronary and Peripheral Blood Under Extracorporal Circulation Conditions
In: Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology II - im Druck, Walter de Gruyter & Co. Berlin (1983)

82) Günther, T.:
Stoffwechsel und Wirkungen des intrazellulären Magnesium
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15, 433 - 438 (1977)

83) Günther, T.:
Elektrolyt- und Kollagengehalt im Rattenherz bei chronischem Magnesium-Mangel und Streß
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 293 - 297 (1978)

84) Günther, T.:
Reduced Lectin Stimulation of Lymphocytes from Magnesium-Deficient Rats
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 17, 51 - 55 (1979)

85) Gutmann, I.; Wahlefeld, A.W.:
In: Methoden der enzymatischen Analyse Band 2, 3. Auflage - H.U. Bergmeyer (Hrg.) S. 1510, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße (1974)

86) Haberland, G.L.:
The Role of Kininogenases, Kinin Formation and Kininogenase Inhibition in Post Traumatic Shock and Related Conditions
Klin. Wschr. 56, 325 - 331 (1978)

87) Habermann, E.:
Zur Frage der Beziehung zwischen Kininsystem und allergischen Prozessen
Dtsch. Med. Wschr. 93, 40 - 45 (1968)

88) Habermann, E.:
Probleme der Pathophysiologie des Kininsystems
In: Neue Aspekte der Trasylol Therapie III - G.L. Haberland, P. Matis (Hrsg.) S. 37 - 48, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1968)

89) Harder, A.J.; Straub, P.W.:
In Vitro and in Vivo Induction of Cryofibrinogen and "Paracoagulation" by Reptilase
Thromb. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 27, 337 - 348 (1972)

90) Harpel, P.C.:
Human Plasma Alpha-2-Macroglobulin. An Inhibitor of Plasma Kallikrein
J. Exp. Med. 132, 329 - 352 (1970)

91) Heide,K.; Heimburger, N.; Haupt, H.:
An Inter-Alpha Trypsin Inhibitor of Human Serum
Clinica Chimica Acta 11, 82 - 85 (1965)

92) Heimburger, N.; Haupt, H.; Schwick, H.G.:
Proteinase Inhibitors of Human Plasma
In: Proceedings of the Intern. Research Conference on Proteinase Inhibitors Munich (1970) S. 1 - 22

93) Heller, W.; Domres, B.;
Reaction of Zinc and Magnesium in the Brain, Liver, Heart, and Blood Following Thermal Trauma
In: Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology - P. Brätter; P. Schramel (eds.) - S. 117 - 135 Walter de Gruyter & Co. Berlin (1980)

94) Heller, W.; Gulba, D.; Hoffmeister, H.-E.:
Vergleichende Studien über Zink, Magnesium und Calcium im coronaren und peripheren Blut unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation
In: Spurenelemente in der Inneren Medizin unter besonderer Berücksichtigung von Zink - II. Symposium über Spurenelemente in Münster, 4. Februar 1983
im Druck

95) Hempelmann, G.; Leitz, K.H.; Hempelmann, W.:
Probleme der Sauerstoffversorgung bei herzchirurgischen Eingriffen in extrakorporaler Zirkulation sowie Langzeitperfusion mit Landé-Edwards Membranoxygenatoren
XIII. gem. Tagung der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaften für Anaesthesiologie und Reanimation, 5. - 8. September 1973 in Linz

96) Highsmith, R.F.; Rosenberg, R.D.:
The Inhibition of Human Plasmin by Human Antithrombin Heparin Cofactor
J. Biol. Chem. 249, 4335 - 4338 (1974)

97) Hoffmeister, H.-E.; Brunner, L.; Heisig, B.; Tute, M.:
Zur Behandlung des postoperativen sekundären Aldosteronismus und der postoperativen Magen-Darm-Parese mit Aldosteronantagonisten
Med. Welt 65, 1414 - 1417 (1970)

98) Hoffmeister, H.-E.; Schorer, R.; Stunkat, R.:
Klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Memmbranoxygenatoren bei länger dauernden Herzoperationen

Thoraxchirurgie 23, 49 - 57 (1975)

99) Hollenberg, M.; Pruett, R.; Thal, A.:
Vasoactive Substances Liberated by Prolonged Bubble Oxygenation
J. Thorac. Surg. 45, 402 - 411 (1963)

100) Höök, M.; Rubin, K.; Oldenberg, A.; Öbrink, D.; Vaheri, A.:
Cold-Insoluble Globulin Mediates the Adhesion of Rat Liver Cell to Plastic Petri Dishes
Biochem. Biophys. Res. Comm. 79, 726 - 733 (1977)

101) Hörmann, H.:
Fibronektin (Kälte-unlösliches Globulin) - Ein Haftfaktor für Zellen und seine Steuerung
Hämostasiologie 1, 57/38 - 67/47 (1982)

102) Hörmann, H.; Jelinéc, V.:
Regulation by Heparin and Hyaluronic Acid of the Fibronectin-Dependent Association of Collagen Typ III, with Macrophages
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 362, 87 - 93 (1981)

103) Hopper, K.E.; Adelmann, B.C.; Gentner, G.; Gay, G.; Gay, S.:
Recognition by Guinea-Pig Peritoneal Exsudate Cells of Conformationally Different States of the Collagen Molecule
Immunology 30, 249 - 257 (1976)

104) Iwanga, S.; Suzuki, K.; Hashimoto, S.;
Bovine Plasma Cold-Insoluble Globulin; Gross Structure and Function
Ann. N.Y. Acad. Sci. 312, 56 - 73 (1978)

105) Jennings, R.B.; Herdson, P.B.; Sommers, H.M.:
Structural and Functional Abnormalities in Mitochondria Isolated from Ischemic Myocardium
Lab. Invest. 20, 548 - 557 (1969)

106) Jilek, F.; Hörmann, H.:
Fibronectin (Cold Insoluble Globulin) VI. Influence of Heparin and Hyaluronic acid on the Binding of Native Collagen
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 360, 597 - 603 (1979)

107) Kahles, H.; Fuchs, C.; Nordbeck, H.; Preusse, C.J.; Spieckermann, P.G.:
Zinkgehalt im Myokard, im Serum und in der Herzlymphe bei experimentellem Infarkt
In: Kalium-, Magnesium-, Zink-Aspartat - H. Kron-

schwitz (Hrg.) - 15. Kolloquium 15. März 1975 Frankfurt/Main S. 197 - 206

108) Kaplan, A.P.; Austen, K.F.:
A Pre-Albumin Activator of Prekallikrein
J. Immunol. 105, 802 - 811 (1970)

109) Kaplan, A.P.; Austen, K.F.:
A Prealbumin Activator of Prekallikrein II. Derivation of Activators of Prekallikrein from Active Hageman Factor by Digestion with Plasmin
J. Exp. Med. 133, 696 - 712 (1971)

110) Kaplan, A.P.; Austen, K.F.:
The Fibrinolytic Pathway of Human Plasma. Isolation and Characterization of Plasminogen Proactivator
J. Exp. Med. 136, 1378 - 1393 (1972)

111) Kaplan, A.P.; Schreiber, A.D.; Austen, K.F.:
Isolation and Reaction Mechanisms of Human Plasma Plasminogen Activator and its Precursor
Fed. Proc. 31, 624a (1972)

112) Kaplan, J.E.; Molnar, J.; Saba, T.M.; Allen, C.:
Comparative Disappearance and Localization of Isotopically Labeled Opsonic Protein and Soluble Albumin Following Surgical Trauma
J. Reticuloendothel. Soc. 20, 375 - 384 (1976)

113) Kaplan, J.E.; Saba, T.M.:
Humoral Deficiency and Reticuloendothelial Depression After Traumatic Shock
Am. J. Physiol. 230, 7 - 14 (1976)

114) Kaplan, J.E.; Snedeker, P.W.:
Maintainance of Fibrin Solubility by Plasma Fibronectin
J. Lab. Clin. Med. 96, 1054 - 1061 (1980)

115) Karlson, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler - 10. Auflage - Georg Thieme Stuttgart (1977)

116) Kauffmann, R.H.; Veltkamp, J.J.; van Tilburg, J.J.; Van Es, L.A.:
Acquired Antithrombin III Deficiency and Thrombosis in the Nephrotic Syndrome
Am. J. Med. 65, 607 - 613 (1978)

117) Kaula, K.N.v.; Swam, H.:
Clotting Deviations in Man During Cardiac Bypass: Fibrinolysis and Circulation Anticoagulant
J. Thorac. Surg. 36, 519 - 530 (1958)

118) Keski-Oja, J.; Mosher, D.F.; Vaheri, A.:
Cross-Linking of a Major Fibroblast Surface-Associated Glycoprotein (Fibronectin) Catalyzed by Blood Coagulation Factor XII
Cell, 9, 29 - 35 (1976)

119) Klauser, R.J.; Blümel, G.:
Zur Bestimmung der Kallikreinausscheidung im Urin
Med. Welt 31, 521 - 522 (1980)

120) Klevay, L.M.:
Hypercholerolemia in Rats Produced by an Increase in the Relation of Zinc to Copper
Am. J. Clin. Nutr. 26, 1060 (1973)

121) Klingemann, H.G.; Egbring, R.; Havemann, K.:
Verbrauchskoagulopathie: Pathogenese und Differentialtherapie
Therapiewoche 31, 3396 - 3398 (1981)

122) Koncz, J.:
Herz, Perikard und große thorakale Gefäße
In: Lehrbuch der Chirurgie - H. Hellner; R. Nissen; K. Voßschulte (Hrsg.) S. 427 - 489, Georg Thieme Stuttgart (1970)

123) Koncz, J.; Hoffmeister, H.-E.:
Klinische Erfahrungen mit der Verwendung von Einmaloxygenatoren bei 100 Herzoperationen
Thoraxchirurgie 12, 468 - 475 (1965)

124) Kosow, D.P.:
Kinetic Mechanism of the Activation of Human Plasminogen by Streptokinase
Biochem. 14, 4459 - 4464 (1975)

125) Kuhlmann, U.; Siegenthaler, W.; Siegenthaler, G.:
Wasser- und Elektrolythaushalt
In: Klinische Pathophysiologie W. Siegenthaler (Hrg.) 4. Auflage S. 196 - 232, Thieme Stuttgart (1979)

126) Kuusela, P.; Rouslahti, E; Engvall, E.; Vaheri, E.; Vaheri, A.:
Immunological Interspecies Cross Reaction of Fibroblast Surface Antigen (Fibronectin)
Immunochem. 13, 639 - 642 (1976)

127) Laake, K.; Gjönnaess, H.; Fagerhol, M.K.:
Components of the Kallikrein-Kinin System and the Spontaneous Cold Activation of Factor VII in Human Plasma
Acta Pharmacol. Toxicol. 33, 229 - 240 (1973)

128) Laake, K.; Venneröd, A.M.:
Factor XII Induced Fibrinolysis; Studies on the Sepe-

ration of Prekallikrein, Plasminogen Proactivator and Factor XI in Human Plasma
Thromb. Res. 4, 285 - 302 (1974)

129) Laake, K.; Venneröd, A.M.; Haugen, G.; Gjönnaess, H.:
Cold-Promoted Activation of Factor VII in Human Plasma: Studies on the Associated Acyl - Arginine Esterase Activity
Thromb. Res. 4, 769 - 785 (1974)

130) Largo, R.; Heller, V.; Straub, P.W.:
Detection of Soluble Intermediates of Fibrinogen-Fibrrin Conversion Using Erythrocytes Coated with Fibrin Monomers
Blood 47, 991 - 1002 (1972)

131) Lasch, H.G.; Müller-Berghaus, G.:
Pro - Kontra: Verbrauchskoagulopathie - Heparinbehandlung
Internist 21, 382 - 384 (1980)

132) Lechler, E.; Asbeck, F.; van de Loo, J.:
Diagnostik der Verbrauchskoagulopathie
Dtsch. Med. Wschr. 100, 22 - 24 (1975)

133) Lechner, K.; Thaler, E.; Neissner, H.; Nowotny, C.; Partsch, H.:
Antithrombin III Mangel und Thromboseneigung
Wiener Klin. Wschr. 89, 215 - 222 (1977)

134) Lehninger, A.L.:
Mitochondria and Calcium Transport
Biochem. J. 119, 129 - 138 (1970)

135) Leidl, W.; Prinzen, R.; Schill, W.-B.; Fritz, H.:
The Effect of Kallikrein on Motility of Spermatozoa in Vitro
In: Kininogenases - Kallikrein II - G.L. Haberland; J.W. Rohen; C. Schirren; P. Huber (eds.) S. 33 - 40, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1975)

136) Li, E.H.H.; Fenton, J.W.; Feinmann, R.D.:
The Role of Heparin in the Thrombin - Antithrombin III Reaction
Arch. Bioch. Biophys. 175, 153 - 159 (1976)

137) Lillehei, R.C.:
Diskussionsbeitrag
In: Schock, Pathogenese und Therapie - U.S. v. Euler, K.D. Bock (Hrsg.) S. 348 - 349, Springer Berlin - Göttingen - Heidelberg (1962)

Diskussionsbeitrag
Surgery 56, 247 (1964)

138) Lindeman, R.D.; Bottomley, R.G.; Cornellison, R.L.; Jacobs, L.A.:
Influence of Acute Injury of Zinc Metabolism in Man
J. Lab. Clin. Med. 79, 452 - 459 (1972)

139) Lipinski, B.; Worowski, K.; Jeljaszewicz, J.; Niewiarowski, S. Rejniak, L.:
Participation of Soluble Fibrin Monomer Complexes and Platlet Factor IV in Generalized Shwarzman Reaction
Thromb. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 20, 285 - 295 (1968)

140) Lynen, F.; Henning, U.; Bublitz, C.; Sörbo, B.; Kröplin-Rueff, L.:
Der chemische Mechanismus der Acetacetatbildung in der Leber
Biochem. Z. 330, 269 - 295 (1958)

141) Mammen, E.F.
Natural Proteinase Inhibitors in Extracorporal Circulation
Ann. N.Y. Acad. Sci. 146, 754 - 761 (1968)

142) Manthey, J.; Stoeppler, M.; Morgenstern, W.; Nüssel, E.; Opherk, D.; Weintraut, A.; Wech, H.; Kübler, W.:
Magnesium and Trace Metals: Risk Factors for Coronary Heart Disease? - Association Between Blood Levels and Angiographic Findings
Circulation 64, 722 - 729 (1981)

143) Marciniak, E.; Gockermann, J.P.:
Heparin-Induced Decrease in Circulating Antithrombin III
Lancet II, 581 - 586 (1977)

144) Marder, V.J.; Shulman, N.R.:
High Molecular Weight Derivatives of Human Fibrinogen Produced by Plasmin - II Mechanism of their Anticoagulant Activity
J. Biol. Chem. 244, 2120 - 2124 (1969)

145) Marder, V.J.; Shulmann, N.R.; Carroll, W.R.:
The Importance of Intermediate Degradation Products of Fibrinogen in Fibrinolytic Haemorrhage
Trans. Ass. Amer. Physicians 80, 156 - 167 (1967)

146) Margolius, H.S.; Geller, R.; Pissano, J.J.; Sjoerdsma, A.:
Altered Urinary Kallikrein Excretion in Human Hypertension
Lancet II, 1063 -1065 (1971)

147) Margolius, H.S.; Horwitz, D.; Pisano, J.J. Keiser,

H.R.:
Urinary Kallikrein Excretion in Hypertensive Man. Relationship to Sodium Intake and Sodium-Retaining Steroids
Circulat. Res. 35, 820 - 825 (1974)

148) Matis, P.:
Symposium über die klinische Bedeutung der Gefäß- und Kreislaufwirkung von Trasylol
Med. Welt 2, 2838 - 2844 (1968)

149) Matsuda, M.; Saida, T.; Hasegawa, R.:
Cryofibrinogen in Plasma of Patients with Skin Ulceration Lesions on Legs - Complex of Fibrinogen and Cold Insoluble Globulin
Thromb. Res. 9, 541 - 552 (1976)

150) Maurer, P.H.:
I. Antigenicity of Oxypolygelatin and Gelatin in Man
J. Exp. Med. 100, 497 - 513 (1954)

151) Mellanby, J.; Williamson, D.H.:
Acetacetat
In: Methoden enzymatischer Analyse - 2. Auflage - H.U. Bergmeyer, K. Gawehn (Hrsg.) S. 1887 - 1889, Verlag Chemie Weinheim Bergstraße (1970)

152) Mellemgaard, K.; Astrup, P.:
The Quantitative Determination of Surplus Amounts of Acid or Base in the Human Body
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12, 187 - 199 (1960)

153) Meng, K.; Haberland, G.L.:
Influences of Kallikrein on Glucose Transport in Isolated Rat Intestine
In: Kininogenases - Kallikrein I - G.L. Haberland, J.W. Rohen, T. Suzuki (eds.) S. 75 - 80, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1973)

154) Merskey, C.; Johnson, A.J.; Pert, J.H.; Wohl, H.:
Pathogenesis of Fibrinolysis in Defibrination Syndrome: Effect of Heparin Administration
Blood 24, 701 - 715 (1964)

155) Merskey, C.; Kleiner, G.J.; Johnson, A.J.:
Qunatitative Estimation of Split Products of Fibrinogen in Human Serum, Relations to Diagnosis and Treatment
Blood 28, 1 - 18 (1966)

156) Meyer, A.; Werle, E.:
Beeinflussung des Endotoxinschocks durch den Trypsin--Kallikrein Inhibitor
In: Pathogenese, Diagnose, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas - N. Henning, K.

Heinkel, H. Schön (Hrsg.) S. 299 - 305, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1964)

157) Morrison, P.R.; Edsall, J.T.; Miller, S.G.:
Preparation and Properties of Serum and Plasma Proteins XVIII The Separation of Purified Fibrinogen from Fraction I of Human Plasma
J. Am. Chem. Soc. 70, 3103 - 3109 (1948)

158) Mosesson, M.W.:
Structure of Human Plasma Cold-Insoluble Globulin and the Mechanism of its Precipitation in the Cold with Heparin or Fibrin - Fibrinogen Complexes
Ann. N.Y. Acad. Sci. 312, 11 - 30 (1978)

159) Mosesson, M.W.; Amrani, D.L.:
The Structure and Biologic Activity of Plasma Fibronectin
Blood 56, 145 - 158 (1980)

160) Mosesson, M.W.; Colman, R.W.; Sherry, S.:
Chronic Intravascular Coagulation Syndrom. Report of a Case with Special Studies of an Associated Plasma Cryoprecipitate (Cryofibrinogen)
N. Engl. J. Med. 278, 815 - 821 (1968)

161) Mosesson, M.W.; Umfleet, R.A.:
The Cold Insoluble Globulin of Human Plasma. I Purification, Primary Characterization and Relationship to Fibrinogen and Other Cold-Insoluble Fraction Components
J. Biol. Chem. 245, 5728 - 5736 (1970)

162) Mosher, D.F.:
Crosslinking of Cold Insoluble Globulin by Fibrin Stabilizing Factor
Fed. Proc. 33, 1452a (1974)

163) Mosher, D.F.:
Cross-Linking of Cold-Insoluble Globulin by Fibrin Stabalizing Factor
J. Biol. Chem. 250, 6614 - 6621 (1975)

164) Mosher, D.F.:
Action of Fibrin - Stabalizing Factor on Cold Insoluble Globulin and α_2-Macroglobulin in Clotting Plasma
J. Biol. Chem. 251, 1639 - 1645 (1976)

165) Mosher, D.F.:
Changes in Plasma Cold-Insoluble Globulin Concentration During Experimental Rocky Mountain Spotted Fever Infection in Rhesus Monkeys
Thromb. Res. 9, 37 - 45 (1976)

166) Müller-Berghaus, G.:
Hyperkoagulabilität - Verbrauchskoagulopathie: Diagnostische Möglichkeiten
Aktuelle Diagnostik - Boehringer Mannheim GmbH (1977)

167) Müller-Berghaus, G.; Hocke, M.:
Production of Generalized Shwarzmann Reaction in Rabbits by Ancrod ('Arvin') Infusion and Endotoxin Injection
Brit. J. Haematol. 25, 111 - 122 (1973)

168) Müller-Berghaus, G.; Mahn, J.; Kövecker, G.; Maul, F.-D.:
In Vivo Behaviour of Homologous Urea-Soluble ^{131}J-Fibrin and ^{125}J-Fibrinogen in Rabits: The Effect of Fibrinolysis Inhibition
Brit. J. Haematol. 33, 61 - 70 (1976)

169) Müller-Berghaus, G.; Mahn, J.; Obst, R.; Maul, F.-D.:
Die Bedeutung des löslichen Fibrins (löslicher Fibrin-Komplexe) für die Verbrauchskoagulopathie
Med. Welt 26, 2163 - 2166 (1975)

170) Müller-Berghaus, G.; Róka, L.; Lasch, H.G.:
Induction of Glomerular Microclot Formation by Fibrin Monomer Infusion
Thromb. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 29, 375 - 383 (1973)

171) Nagaoka, H.; Katori, M.:
Inhibition of Kinin Formation by a Kallikrein Inhibitor During Extracorporal Circulation in Open Heart Surgery
Circulation 52, 325 - 332 (1975)

172) Nagaoka, H.; Yamada, T.; Hatano, R.; Tsukuura, T.; Sakamoto, T.; Katori, M.; Murakami, T.:
Clinical Significance of Bradykinin Liberation During Cardiopulmonary Bypass and its Prevention by a Kallikrein Inhibitor
Jpn. J. Surg. 5, 222 - 233 (1975)

173) Nakajima, T.; Hirsch, E.F.; Oshima, G.; Erdös, E.G.; Herman, C.M.:
Kininogenabfall bei septischem Schock des Menschen
In: Neue Aspekte der Trasylol Therapie VI - G.L. Haberland, D.J. Lewis (Hrsg.) S. 137 - 147, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1973)

174) Nordbeck, H.; Fuchs, C.; Kahles, H.; Preusse, C.J.; Spiekermann, P.G.:
Enzymverluste der Herzmuskelzelle beim experimentellen Infarkt mit und ohne Gabe von Inzolen

In: Kalium-, Magnesium-, Zinkaspartat - H. Kronschwitz (Hrg.) - 15. Kolloquium 15. 03. 1975 Frankfurt/Main S. 207 - 214

175) Oberleas, D.; Seymour, J.K.; Lenaghan, R.; Hovanesian, J.; Wilson, R.F.; Prasad, A.S.:
Effect of Zinc Deficiency on Wound Healing in Rats
Am. J. Surg. 121, 566 - 568 (1971)

176) Odegard, O.R.; Lie, M.; Abildgaard, U.:
Heparin Cofactor Activity Measured with an Amidolytic Method
Thromb. Res. 6, 287 - 294 (1975)

177) Odegard, O.R.; Teien, A.N.:
Antithrombin III, Heparin Co-Factor and Antifactor X_3 in a Clinical Material
Thromb. Res. 8, 173 - 178 (1976)

178) Oelert, H.; Borst, H.G.:
Herz und herznahe Gefäße
In: Chirurgie - Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte - 3. Auflage - G. Heberer, W. Köle, H. Tscherne (Hrsg.) S. 232 - 255, Springer Berlin - Heidelberg - New York (1980)

179) Ogston, D.; Ogston, C.M.; Ratnoff, O.D.; Forbes, C.D.:
Studies on a Complex Mechanism for the Activation of Plasminogen by Kaolin and by Chloroform: The Participation of Hageman Factor and Additional Cofactors
J. Clin. Invest. 48, 1786 - 1801 (1969)

180) Oh-Ishi, S.; Webster, M.E.:
Vascular Permeability Factors (PF/nat and PF/dil); their Relationship to Hageman Factor and Kallikrein-Kinin System
Biochem. Pharmacol. 24, 591 - 598 (1975)

181) Pang, L.M.; Stalcup, S.A.; Lipset, J.S.; Hayes, C.J.;Bowman, F.O.; Mellins, R.B.:
Increased Circulating Bradykinin During Hypothermia and Cardiopulmonary Bypass in Children
Circulation 60, 1503 - 1507 (1979)

182) Paschen, K.; Fuchs, C.; Hoffmeister, H.-E.; Regensburger, D.; Koncz, J.:
Der Kalzium-, Magnesium- und Kalium- Haushalt bei Operationen mit kardio-pulmonalem Bypass
Thoraxchirurgie 20, 43 - 50 (1972)

183) Pearlstein, E.; Gold, L.I.; Garcia-Pardo, A.:
Fibronectin : A Review of its Structure and Biological Activity
Mol. Cell. Biochem. 29, 103 - 128 (1980)

184) Pifarré, R.; Babka, R.; Sullivan, H.J.; Montoga, A.; Bakkos, M.; El-Etr, A.:
Management of Postoperative Heparin Rebound Following Cardiopulmonary Bypass
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81, 378 - 381 (1981)

185) Popov-Cenic, S.; Danckworth, H.-P.; Noe, G.:
Antithrombin III und Heparinbestimmung mit chromogenem Substrat
In: Prostaglandine und Plättchenfunktion - H.K. Breddin (Hrg.) S. 289 - 295, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1978)

186) Porries, W.J.; Henzel, J.H.; Rob, C.G.:
Acceleration of Wound Healing in Man with Zinc Sulfate Given by Mouth
Lancet I, 121 - 124 (1967)

187) Pott, G.; Lohmann, J.; Zündorf, P.; Gerlach, U.:
Vermindertes Fibronectin im Plasma bei Patienten mit Sepsis und Schock
Dtsch. Med. Wschr. 106, 532 - 534 (1981)

188) Ratnoff, O.D.; Pensky, J.; Ogston, D.; Naff, G.B.:
The Inhibition of Plasmin, Plasma Kallikrein, Plasma Permeability Factor, and C_{1r} Subcomponent of the First Component of Complement by Serum C_1-Esterase Inhibitor
J. Exp. Med. 129, 315 - 331 (1969)

189) Rea, W.J.; Ecker, R.R.; Sugg, W.L.:
Zinc in Cardiac Surgery
J. Surg. Res. 12, 164 - 172 (1972)

190) Reddy, K.N.N.; Markus, G.:
Mechanism of Activation of Human Plasminogen by Streptokinase. Presence of Active Center in Streptokinase-Plasminogen Complex
J. Biol. Chem. 247, 1683 - 1691 (1972)

191) Regensburger, D.; Paschen, K.; Fuchs, C.:
Veränderungen des Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes bei Operationen mit kardio-pulmonalem Bypass unter Hämodilution
Thoraxchirurgie 20, 473 - 479 (1972)

192) Rein, H.; Schneider, M.;
Physiologie des Menschen - 19. Auflage - R.F. Schmidt; G. Thews (Hrsg.) - Springer Berlin - Heidelberg - New York (1977)

193) Replogie, R.; Levy, M.; De Wall, R.A.; Lillehei, R.C.:
Catecholamine and Serotonin Response to Cardiopulmonary Bypass

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 44, 658 - 668 (1965)

194) Robbins, K.C.; Summaria, L.; Hsieh, B.; Shak, R.J.:
The Peptide Chains of Human Plasmin. Mechanism of Activation of Human Plasminogen to Plasmin
J. Biol. Chem. 242, 2333 - 2342 (1967)

195) Rohen, J.W.; Castenholz, A.:
Morphologische Grundlagen der Zirkulation und Permeabilität im Bereich der Endstrohmbahn
In: Neue Aspekte der Trasylol Therapie III - G.L. Haberland, P. Matis (Hrsg.) S. 1 - 19, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1968)

196) Rohen, J.W.; Haberland, G.L.:
Wirkungen des Kallikrein-Kinin Systems bei pankreatektomierten Ratten
Med. Welt 28, 30 - 32 (1977)

197) Róka, L.; Bleyl, H.:
Gesamtes und aktiviertes Antithrombin III - Wirkungen und Nachweis
Z. Med. Labor-Diagn. 20, 68 - 77 (1979)

198) Rosenberg, R.D.:
The Effect of Heparin on Factor XIa and Plasmin
Thromb. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 33, 51 - 62 (1974)

199) Rosenberg, R.D.:
Chemistry of the Hemostatic Mechanism and its Relationship to the Activation of Heparin
Fed. Proc. 36, 10 - 18 (1977)

200) Rosenberg, R.D.; Damus, P.S.:
The Purification and Mechanism of Activation of Human Antithrombin - Heparin Cofactor
J. Biol. Chem. 248, 6490 - 6505 (1973)

201) Rossi, C.S.; Lehninger, A.L.:
Stoichiometry of Respiratory Stimulation, Accumulation of Calcium Phosphate and Oxydative Phosphorylation in Rat Liver Mitochondria
J. Biol. Chem. 239, 3471 - 3480 (1964)

202) Rouslahti, E.; Vaheri, A.:
Interaction of Soluble Fibroblast Surface Antigen with Fibrinogen and Fibrin. Identity with Cold Insoluble Globulin of Human Plasma
J. Exp. Med. 141, 497 - 501 (1975)

203) Ruddy, S.; Gigli, J.; Austen, K.F.:
The Complement System of Man (First of Four Parts)
N. Engl. J. Med. 287, 489 - 495 (1972)

204) Rumpf, K.W.; Becker, K.; Kreusch, U.; Schmidt, S.;

Vetter, R.; Scheler, F.:
Evidence for a Role of Plasma Kallikrein in the Activation of Prorenin
Nature 283, 482 - 483 (1980)

205) Ryan, J.W.; Roblero, J.; Steward, J.M.:
Inactivation of Bradykinin in the Pulmonary Circulation
Biochem. J. 110, 795 - 797 (1968)

206) Sagarn, S.; Nairn, D.; Stamakis, J.D.; Maffei, F.; Higgins, A.F.; Thomas, D.P.; Kakkar, V.V.:
Efficacy of Low Dose Heparin in Prevention of Extensive Deep-Vein Thrombosis in Patients Undergoing Total-Hip Replacement
Lancet I, 1151 - 1154 (1976)

207) Sebening, F.; Struck, E.; Reymann, B.:
Kalium Substitution durch Kalium-Lactat oder -Asparaginat bei Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 18, 347 - 350 (1968)

208) Seegers, W.H.:
Antithrombin III Theory and Clinical Applications
Am. J. Clin. Pathol. 69, 367 - 375 (1968)

209) Seeling, W.; Ahnefeld, F.W.; Dick, W.; Fodor, L.:
Die biologische Bedeutung des Zinks (Übersicht)
Anaesthesist 24, 329 - 342 (1975)

210) Seidl, G.; Meyer-Burgdorff, C.; Habel, E.:
Liberation of Kinins During Extracorporal Circulation
Experienta 28, 1193 - 1194 (1972)

211) Shainoff, J.R.; Page, I.H.:
Cofibrins and Fibrin Intermediates as Indicators of Thrombin Activity in Vivo
Circ. Res. 8, 1013 - 1021 (1960)

212) Shainoff, J.R.; Page, I.H.:
Significance of Cryofibrin in Fibrinogen Fibrin Conversion
J. Exp. Med. 116, 687 - 707 (1962)

213) Shen, A.C.; Jennings, R.B.:
Myocardial Calcium and Magnesium in Acute Ischemic Injury
Am. J. Pathol. 67, 417 - 433 (1972)

214) Shen, A.C.; Jennings, R.B.:
Kinetics of Calcium Accumulation in Acute Myocardial Ischemic Injury
Am. J. Pathol. 67, 441 - 452 (1972)

215) Shenahan, E.A.; Anderson, S.T.; Morris, K.N.:
Effect of Modified Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Potassium Supplementation on the Incidence of Postoperative Ventricular Arrhythmias
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 57, 413 - 418 (1969)

216) Singal, P.K.; Dhillon, K.S.; Beamish, R.E.; Dhalla, N.S.:
Protective Effect of Zinc Against Catecholamin-Induced Myocardial Changes - Electrocardiographic and Ultrastructural Studies
Lab. Invest. 44, 426 - 433 (1981)

217) Smith, R.T.; Korff, R.W.:
A Heparin-Precipitable Fraction of Human Plasma. I Isolation and Characterization of the Fraction
J. Clin. Invest. 36, 596 - 604 (1957)

218) Soria, J.; Soria, C.; Samama, M.:
Dosage du Plasminogène a l'Aide d'un Substrat Chromogène Tripeptidique
Path. Biol. 24, 725 - 729 (1976)

219) Spieckermann, P.G.; Gebhard, M.; Kalbow, K.; Knoll, D.; Kohl, F.-V.; Nordbeck, H.; Sakai, K.; Bretschneider, H.J.:
Freisetzung von Enzymen aus der Herzmuskelzelle während Sauerstoffmangel
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 39, 193 (1973)

220) Svendsen, L.; Blombäck, B.; Blombäck, M.; Olsson, P.:
Synthetic Chromogenic Substrates for Determination of Trypsin, Thrombin and Thrombin-Like Enzymes
Thromb. Res. 1, 267 - 278 (1972)

221) Scheinmann, M.M.; Sullivan, R.W.; Hutchinson, J.C.; Hyatt, K.H.:
Clinical Significance of Changes in Serum Magnesium in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 61, 135 - 140 (1971)

222) Scheinmann, M.M.; Sullivan, R.W.; Hyatt, K.H.:
Magnesium Metabolism in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass
Circulation 39, Suppl. I, 235 - 241 (1969)

223) Scheler, F.:
Postoperative Störungen der Nierenfunktion
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes - F. Krück; W. Leppla; F. Scheler (Hrsg.) S. 73 - 80, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1968)

224) Schramm, W.; Marx, R.:

Zur Behandlung thrombophiler Diathesen - Substitution mit Antithrombin III-Konzentrat
Blut 40, 68 - 69 (1980)

225) Schroll, A.; Mendler, N.; Brehm, A.; Struck, E.; Richter, J.; Sebening, F.:
Optimierte Substitution von Elektrolyten und Spurenelementen in der Herzchirurgie mit einer neuen Aspartat-Lösung
Vortrag - Symposium Spurenelemente 6./7. November 1981 in Darmstadt

226) Schroll, A.; Struck, E.; Keck, R.; Stipanowsky, H.; Mendler, N.; Sebening, F.:
Zink-Substitution während und nach extrakorporaler Zirkulation
Zink Stoffwechsel - Bedeutung für Klinik und Praxis J.-D. Kruse-Jarres (Hrg.) S. 115 - 121, TM-Verlag Freiburg (1979)

227) Schroll, A.; Struck, E.; Laas, J.; Mendler, N.; Zink, R.; Stipanowsky, H.; Keck, R.; Sebening, F.:
Magnesium in der perioperativen Phase bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation
Magnesium Bulletin 1, 137 - 139 (1979)

228) Schwab, M.:
Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts
In: Lehrbuch der Inneren Medizin - 5. Auflage - R. Gross, P. Schölmerich (Hrsg.) S. 849 - 868, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1977)

229) Stathakis, N.E.; Mosesson, M.W.:
Interactions Among Heparin, Cold Insoluble Globulin and Fibrinogen in Formation of the Heparin Precipitable Fraction of Plasma
J. Clin. Invest. 60, 855 - 865 (1977)

230) Stathakis, N.E.; Mosesson. M.W.; Chen, B.; Galanakis, K.D.:
Cryoprecipitation of Fibrin-Fibrinogen Complexes Induced by the Cold-Insoluble Globulin of Plasma
Blood 51, 1211 - 1222 (1978)

231) Stemberg, A.; Hörmann, H.:
Affinity Chromatography on Immobilized Fibrinogen and Fibrin Monomer. II The Behavior of Cold-Insoluble Globulin
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357, 1003 - 1005 (1976)

232) Struck, H.:
Zinkstoffwechsel und Wundheilung
In: Zinkstoffwechsel - Bedeutung für Klinik und

Praxis - J.-D. Kruse-Jarres (Hrg.) S. 109 - 113, TM-Verlag Freiburg (1979)

233) Struck, E.; Meisner, H.; Reymann, B.; Schmidt-Habelmann, P.; Sebening, F.:
Störungen des Elektrolytstoffwechsels durch extrakorporale Zirkulation und deren Behandlung
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 19, 113 - 115 (1969b)

234) Stunkat, R.:
Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei Operationen mit extrakorporalem Kreislauf
Tübinger Habilitationsschrift (1975)

235) Sturk, A.; Hoogendijk, E.M.G.; Schaap, M.C.L.; Sebel, P.S.; Bovill, J.G.; Beiboer, J.L.; Ten Cate, J.W.:
Platelet and Coagulation Behavior During Open Heart Surgery
Thromb. Haemostas. 46, 318a (1981)

236) Sturm, A.jr.:
Das Verhalten der Katecholamine bei Operationen mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs
Klin. Wschr. 41, 988 - 995 (1963)

237) Tatemichi, S.R.; Osmond, D.H.:
Factor XII in Endogenous Activation of Inactive Renin
Lancet I, 1313 (1978)

238) Tawodzera, P.B.P.; Bell, R.M.S.; Jones, J.J.:
Plasma Zinc Levels and Corticotrophin Gel.
Lancet I, 1072 (1972)

239) Tawodzera, P.B.P.; Bell, R.M.S.; Jones, J.J.:
Corticotrophin and Serum Zinc
Lancet II, 767 (1972)

240) Teger-Nilsson, A.C.; Friberger, P.; Gyzander, E.:
Determination of a New Rapid Plasmin Inhibitor in Human Blood by Means of Plasmin Specific Tripeptide Substrate
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 37, 403 - 409 (1977)

241) Thaler, E.; Balzer, E.; Kopsa, H.; Pinggera, W.F.:
Acquired Antithrombin III Deficiency in Patients with Glomerular Proteinuria
Haemostas. 7, 257 - 272 (1978)

242) Thies, H.A.:
Dringliche Blutgerinnungsuntersuchungen bei Anwendung der Herz-Lungen-Maschine
Münchner Med. Wschr. 104, 733 - 735 (1962)

243) Tiece, D.A.; Reed, G.H.; Clauss, P.H.; Worth, M.H.:

Haemorrhage Due to Fibrinolysis Occuring with Open Heart Surgery
J. Thorac. Surg. 46, 673 - 679 (1963)

244) Troll, W.; Sherry, S.; Wachman, J.:
The Actions of Plasmin on Synthetic Substrates
J. Biol. Chem. 208, 85 - 93 (1954)

245) Veneröd, A.M.; Laake, K.; Solberg, A.K.; Strömland, S.:
Inactivation and Binding of Human Plasma Kallikrein by Antithrombin III and Heparin
Thromb. Res. 9, 457 - 466 (1976)

246) Vinazzer, H.:
Photometric Assay of Antithrombin III with Chromogenic Substrate
Haemostas. 4, 101 - 109 (1975)

247) Wacker, W.E.C.:
Biochemistry of Magnesium
Ann. N.Y. Acad. Sci. 162, 717 - 731 (1969)

248) Wacker, W.E.C.; Parisi, A.F.:
Magnesium Metabolism I
N. Engl. J. Med. 278, 658 - 662 (1968)

249) Wacker, W.E.C.; Parisi, A.F.:
Magnesium Metabolism II
N. Engl. J. Med. 278, 772 - 776 (1968)

250) Wellcome Reagents Ltd. (London)
Detection of Fibrinogen Degradation Products (FDP) - Revised 1980

251) Wiegershausen, B.; Henninghausen, G.; Lange, B.:
Plasma Kininogen in Extracorporal Circulation and the Influence of a Protease Inhibitor from Bovin Lung
Experienta 26, 1118 - 1119 (1970)

252) Williamson, D.H.; Mellanby, J.:
D-(-)-3-Hydroxybutyrat
In: Methoden enzymatischer Analysen - 2. Auflage - H.U. Bergmeyer, K. Gawehn (Hrsg.) S. 1833 - 1886, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße (1970)

253) Wilson, J.E.; Thornton, R.D.:
Comparison of a Direct Latex-Agglutination Technic with Tanned Red Cell Hemagglutination Inhibition Immunoassay (TRCH II) for Semiquantification of Fibrinogen/Fibrin Degradation Products
Am. J. Clin. Pathol. 65, 528 - 532 (1976)

254) Witt, I.; Hasler, K.:
Klinische Bedeutung von Gerinnungsanalysen mit chromogenen Peptidsubstraten

In: Prostaglandine und Plättchenfunktion - H.K. Breddin (Hrg.) S. 227 - 243, F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1978)

255) Witzke, G.; Elert, O.:
Beeinflussung des Hämostasegleichgewichtes durch den extrakorporalen Kreislauf
Anaesthesist 80, 64 - 70 (1981)

256) Wolff, I.; Timpl, R.; Pecker, I.; Steffen, C.:
A. Two-Component System of Human Serum Agglutinating Gelatin Coated Erythrocytes
Vox Sang. 12, 443 - 456 (1967)

257) Wood, E.H.; Prentice, C.R.M.; Mc Nicol, G.P.:
Association of Fibrinogen-Fibrin Related Antigen (F.R.-Antigen) with Postoperative Deep-Vein Thrombosis and Systemic Complications
Lancet I, 166 - 169 (1972)

258) Wuepper, K.D.:
Prekallikrein Deficiency in Man
J. Exp. Med. 138, 1345 - 1355 (1973)

259) Wuepper, K.D.; Miller, D.R.; Lacombe, M.J.:
Flaujeac Trait - Deficiency of Human Plasma Kininogen
J. Clin. Invest. 56, 1663 - 1672 (1975)

260) Yamada, K.M.; Olden, K.:
Fibronectins - Adhesive Glycoproteins of Cell Surface and Blood
Nature 275, 179 - 184 (1978)

261) Yamada, K.M.; Olden, K.; Pastan, I.:
Transformation Sensitive Cell Surface Protein: Isolation, Characterization, and Role in Cellular Morphology and Adhesion
Ann. N.Y. Acad. Sci. 312, 256 - 277 (1978)

262) Yamada, K.M.; Yamada, S.S.; Pastan, I.:
Cell Surface Protein Partially Restores Morphology, Adhesivness, and Contact Inhibition of Movement to Transformed Fibroblasts
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73, 1217 - 1221 (1976)

263) Zucker, M.B.; Mosesson, M.W.; Broekman, M.J.; Kaplan, K.L.:
Release of Platlet Fibronectin (Cold Insoluble Globulin) from Alpha Granules Induced by Thrombin or Collagen; Lack of Requirement for Plasma Fibronectin in ADP-Induced Platlet Aggregation
Blood 54, 8 - 11 (1979)

H) TABELLEN-ANHANG

1) Praekallikrein (einmal eingefroren)

Heparin Plasmen (Extinktion):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
03	0,077	0,038	0,048	0,104	0,074	0,055	0,046	0,054	0,044
04	0,050	0,053	0,048	0,061	0,095	0,062	0,042	0,056	0,054
05	0,082	0,061	0,092	0,092	0,074	0,077	0,094	0,078	0,063
06	0,072	0,064	0,064	0,086	0,074	0,086	0,069	0,061	0,065
07	0,111	0,143	0,125	0,115	0,102	0,121	0,122	0,069	0,137
08	0,086	0,086	0,108	0,092	0,091	0,118	0,090	0,077	0,119
09	0,028	0,043	0,032	0,026	0,028	0,039	0,039	0,044	0,040
10	0,083	0,101	0,081	0,082	0,083	0,084	0,065	0,041	0,060
11	0,045	0,032	0,023	0,092	0,033	0,027	0,043	0,100	0,032
12	0,116	0,120	0,131	0,107	0,129	0,139	-,---	0,162	0,092
13	0,027	0,033	0,027	0,033	0,018	0,027	0,016	0,019	0,036
14	0,053	0,036	0,045	0,041	0,020	0,043	0,053	0,024	0,046
15	0,012	0,006	0,002	0,001	0,009	0,003	0,005	0,002	0,009
16	0,058	0,036	0,026	0,044	0,042	0,025	0,060	0,033	0,018
17	0,101	0,093	0,083	0,102	0,092	0,083	0,107	0,105	0,075
18	0,174	0,115	0,133	0,141	0,109	0,104	0,175	0,087	0,118
19	0,191	0,178	0,176	0,197	0,189	0,178	0,179	0,186	0,159

Heparin + EDTA Plasmen (Extinktion):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
05	0,072	0,082	0,079	0,089	0,105	0,091	0,103	0,092	0,078
06	0,081	0,074	0,054	0,097	0,090	0,108	0,096	0,125	0,102
07	0,101	0,134	0,105	0,160	0,148	0,145	0,165	0,158	0,080
08	0,086	0,122	0,143	0,157	0,145	0,162	0,145	0,121	0,157
09	0,065	0,043	0,053	0,036	0,059	0,026	0,089	0,018	0,041
10	0,025	0,023	0,014	0,026	0,017	0,041	0,032	0,036	0,022
11	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---
12	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---
13	0,015	0,020	0,021	0,011	0,016	0,011	0,001	0,013	0,020
14	0,026	0,013	0,015	0,018	0,009	0,008	0,021	0,014	0,010
15	0,033	0,035	0,020	0,031	0,026	0,025	0,036	0,019	0,019
16	0,035	0,014	0,019	0,032	0,022	0,020	0,035	0,026	0,018
17	0,040	0,029	0,029	0,039	0,036	0,032	0,043	0,042	0,026
18	0,066	0,031	0,016	0,074	0,032	0,019	0,062	0,018	0,019
19	0,102	0,114	0,101	0,103	0,123	0,096	0,094	0,105	0,089

2) Praekallikrein (fünfmal eingefroren)

Heparin Plasmen (Extinktion / doppelt konzentriert gemessen):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
02	0,399	0,363	0,394	0,356	0,374	0,376	-,---	0,350	0,380
03	0,324	0,337	0,230	0,396	0,343	0,283	0,352	0,352	0,306
04	0,261	0,309	0,247	0,306	0,212	0,236	0,339	0,231	0,236
05	0,347	0,339	0,374	0,331	0,333	0,370	0,360	0,368	0,425
06	0,285	0,337	0,317	0,395	0,269	0,329	0,337	0,330	0,352
07	0,315	0,329	0,325	0,362	0,306	0,328	0,414	0,379	0,351
08	0,330	0,287	0,270	0,294	0,281	0,275	0,300	0,369	0,311
09	0,273	0,250	0,284	0,251	0,277	0,072	0,256	0,295	0,300
10	0,321	0,347	0,203	0,339	0,381	0,373	0,247	-,---	0,313
11	0,396	0,286	0,297	0,406	0,286	0,301	0,371	0,301	0,350
12	0,324	0,305	0,314	0,400	0,352	0,321	-,---	0,374	0,340
13	0,369	0,304	0,307	0,264	0,300	0,269	0,413	0,326	0,356
14	0,142	0,196	0,217	0,114	0,203	0,202	0,096	0,210	0,196
15	0,269	0,277	0,305	0,115	0,289	0,309	0,235	0,314	0,285
16	0,318	0,198	0,248	0,217	0,245	0,238	0,290	0,265	0,245
17	0,436	0,463	0,418	0,469	0,386	0,436	0,469	0,454	0,450
18	0,436	0,463	0,418	0,469	0,386	0,436	0,469	0,454	0,450
19	0,326	0,374	0,305	0,391	0,369	0,415	0,409	0,331	0,301

Heparin + EDTA Plasmen (Extinktion / doppelt konzentriert gemessen):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
02	0,251	0,201	0,213	0,256	0,207	0,248	-,---	0,233	0,209
03	0,332	0,322	0,270	0,407	0,228	0,270	0,417	0,242	0,304
04	0,182	0,182	0,192	0,224	0,155	0,207	0,299	0,160	0,192
05	0,213	0,249	0,213	0,223	0,212	0,171	0,284	0,176	0,187
06	0,206	0,198	0,204	0,190	0,155	0,236	0,268	0,195	0,238
07	0,259	0,189	0,224	0,321	0,154	0,253	0,296	-,---	0,181
08	0,206	0,205	0,264	0,259	0,208	0,267	0,319	0,225	0,196
09	0,251	0,237	0,281	0,265	0,232	0,286	0,221	0,234	0,195
10	0,234	0,274	0,222	0,261	0,186	0,225	0,264	0,190	0,237
11	0,217	0,191	0,226	0,231	0,193	0,255	0,256	0,202	0,212
12	0,246	0,204	0,231	0,298	0,193	0,242	-,---	0,200	0,168
13	0,217	0,236	0,193	0,231	0,204	0,184	0,272	0,195	0,227
14	0,207	0,182	0,211	0,208	0,185	0,212	0,218	0,204	0,176
15	0,257	0,212	0,245	0,294	0,206	0,277	0,314	0,217	0,194
16	0,245	0,177	0,208	0,222	0,182	0,225	0,284	0,189	0,182
17	0,295	0,335	0,247	0,324	0,274	0,274	0,305	-,---	0,260
18	0,334	0,245	0,272	0,344	0,267	0,266	0,360	0,248	0,216
19	0,305	0,307	0,300	0,327	0,255	0,332	0,360	0,284	0,327

3) Fibronectin

Heparin Plasmen (µg/ml):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
09	255	245	245	200	225	195	270	235	220
10	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-
11	200	195	195	240	205	225	255	230	205
12	260	300	330	365	280	365	-,-	315	295
13	145	125	125	175	125	125	150	180	125
14	165	125	120	155	120	120	145	120	120
15	270	210	200	215	200	200	235	215	195
16	400	355	265	295	255	245	335	250	270
17	370	305	295	320	275	295	325	335	285
18	225	235	230	235	225	215	220	220	245
19	325	330	310	320	320	300	315	320	305

Heparin + EDTA Plasmen (µg/ml):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
09	210	235	220	170	225	195	200	230	220
10	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-
11	240	220	215	240	200	195	250	225	215
12	280	330	320	380	310	365	395	350	305
13	140	130	135	150	185	130	155	125	140
14	165	130	150	165	140	130	170	130	145
15	250	205	230	225	240	240	260	220	225
16	315	300	285	260	280	240	345	295	275
17	315	290	270	305	280	335	290	315	350
18	215	235	235	205	270	210	210	225	235
19	300	315	305	335	295	310	310	300	340

4) Antithrombin III

Heparin Plasmen (IU/ml - bei 30° Inkubationstemperatur):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
01	19,0	17,6	17,7	19,2	18,0	17,1	18,5	15,5	15,5
02	10,8	15,9	13,1	13,1	13,6	13,4	-,-	15,1	12,8
03	16,4	16,3	11,3	18,2	14,4	13,3	16,8	13,1	11,8
04	15,7	15,8	10,9	17,5	15,6	12,8	16,6	14,5	13,5
05	10,5	10,3	8,4	8,7	9,0	8,5	11,8	7,4	9,2
06	11,5	13,3	12,2	11,6	12,8	12,9	15,8	13,7	13,6
07	10,8	10,5	8,8	13,4	8,6	4,7	10,6	13,3	8,6
08	14,5	12,4	13,2	14,9	14,9	13,7	15,5	13,5	10,4
09	12,5	12,0	11,3	14,4	13,1	13,4	9,6	14,2	13,4
10	13,0	11,6	16,7	15,8	13,7	15,1	12,4	17,1	13,9
11	13,7	12,5	11,9	13,5	12,0	12,5	14,8	13,1	11,9
12	11,6	12,8	11,1	13,4	12,3	12,0	-,-	12,8	11,9
13	12,4	10,9	10,1	11,4	10,3	10,0	11,9	10,7	10,6
14	9,1	8,1	7,1	8,4	7,4	7,3	8,7	8,4	8,1
15	9,3	8,6	7,5	9,6	7,9	7,4	10,0	8,5	8,3
16	7,9	11,7	5,1	7,5	8,4	5,1	9,7	10,6	8,4
17	16,2	14,2	14,4	16,9	14,4	13,8	14,7	17,4	14,1
18	12,3	13,9	12,4	13,3	13,3	12,3	13,6	12,4	14,4

Heparin + EDTA Plasmen (IU/ml - bei 30° Inkubationstemperatur):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
05	7,9	8,3	9,5	7,9	8,8	8,8	11,7	8,7	8,0
06	8,5	7,9	8,4	9,2	9,8	8,5	12,5	10,4	9,1
07	8,1	9,4	6,4	6,3	6,2	6,4	9,0	10,0	10,9
08	10,5	8,7	10,0	11,6	9,8	10,9	14,4	9,0	10,9
09	14,0	13,5	15,3	13,5	14,1	13,4	14,7	14,0	14,0
10	13,5	15,1	15,1	15,1	14,4	15,7	16,5	15,1	15,2
11	14,3	13,3	14,5	15,7	13,3	13,7	15,3	13,6	14,2
12	13,1	8,8	13,3	14,0	12,5	14,4	13,7	13,8	12,4
13	13,4	10,5	10,4	11,8	11,6	9,1	13,2	10,3	9,4
14	10,3	7,8	6,7	8,6	7,7	6,3	11,4	6,9	5,8
15	10,9	10,3	7,8	8,9	7,4	7,7	9,3	9,4	7,4
16	13,8	11,1	9,9	11,6	11,1	10,1	13,1	11,1	8,4
17	16,4	14,1	14,1	13,9	13,2	15,4	13,6	15,0	12,5
18	12,9	11,7	11,1	12,3	11,5	12,4	11,1	11,7	12,7

5) Plasminogen

Heparin Plasmen (Extinktion):

Pat. Nr.	venös Beginn	venös Ende	venös nach	arteriell Beginn	arteriell Ende	arteriell nach	coronarvenös Beginn	coronarvenös Ende	coronarvenös nach
01	0,233	0,203	0,228	0,232	0,194	0,213	0,277	0,230	0,211
02	0,193	0,229	0,249	0,195	0,226	0,243	-,---	0,242	0,246
03	0,207	0,188	0,194	0,240	0,179	0,186	0,239	0,194	0,183
04	0,212	0,214	0,229	0,255	0,214	0,185	0,266	0,211	0,190
05	0,223	0,251	0,244	0,229	0,235	0,237	0,267	0,269	0,239
06	0,188	0,205	0,230	0,185	0,225	0,224	0,260	0,239	0,236
07	0,172	0,244	0,221	0,225	0,177	0,225	0,224	0,254	0,207
08	0,241	0,197	0,249	0,243	0,252	0,241	0,254	0,288	0,248
09	0,197	0,227	0,245	0,202	0,218	0,202	0,199	0,237	0,231
10	0,221	0,172	0,227	0,205	0,174	0,220	0,238	0,170	0,233
11	0,274	0,277	0,292	0,277	0,280	0,277	0,281	0,301	0,283
12	0,282	0,320	0,286	0,334	0,303	0,313	-,---	0,323	0,279
13	0,259	0,188	0,217	0,237	0,207	0,215	0,222	0,214	0,231
14	0,173	0,188	0,185	0,157	0,181	0,186	0,184	0,221	0,190
15	0,187	0,184	0,178	0,201	0,180	0,176	0,189	0,194	0,175
16	0,237	0,200	0,194	0,208	0,205	0,198	0,220	0,223	0,198
17	0,273	0,287	0,290	0,284	0,273	0,295	0,285	0,332	0,269
18	0,260	0,309	0,310	0,270	0,314	0,311	0,270	0,314	0,299
19	0,354	-,---	0,311	0,338	0,335	0,327	0,358	0,374	0,350

Heparin + EDTA Plasmen (Extinktion):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
02	0,179	0,200	0,185	0,141	0,220	0,217	-,---	0,232	0,216
03	0,203	0,178	0,196	0,234	0,200	0,180	0,249	0,182	0,203
04	0,214	0,236	0,232	0,252	0,212	0,241	0,271	0,215	0,222
05	0,191	0,218	0,219	0,178	0,217	0,224	0,225	0,254	0,217
06	0,243	0,250	0,282	0,225	0,270	0,273	0,302	0,283	0,272
07	0,188	0,247	0,235	0,255	0,212	0,229	-,---	0,242	0,214
08	0,209	0,285	0,285	0,275	0,241	0,261	0,304	0,252	0,233
09	0,198	0,216	0,241	0,205	0,222	0,210	0,201	0,161	0,218
10	0,171	0,240	0,238	0,181	0,190	0,237	0,188	0,235	-,---
11	0,271	0,249	0,276	0,277	0,271	0,290	0,289	0,292	0,270
12	0,226	0,292	0,317	0,291	0,268	0,294	-,---	0,265	0,255
13	0,180	0,185	0,207	0,203	0,200	0,214	0,188	0,198	0,204
14	0,175	0,191	0,205	0,173	0,197	0,209	0,187	0,183	0,190
15	0,177	0,161	0,164	0,184	0,157	0,172	0,192	0,170	0,165
16	0,130	0,232	0,213	0,196	0,235	0,214	0,240	0,222	0,215
17	0,278	0,281	0,277	0,274	0,265	0,290	0,287	0,337	0,316
18	0,262	0,319	0,294	0,257	0,321	0,314	0,270	0,294	0,311
19	0,248	0,289	0,275	0,262	0,274	0,332	0,266	0,360	0,299

6) Plasmin

Heparin Plasmen (Extinktion):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
01	0,060	0,066	0,071	0,062	0,064	0,070	0,066	0,070	0,067
02	0,048	0,062	0,061	0,050	0,063	0,065	-,---	0,067	0,064
03	0,068	0,066	0,068	0,063	0,066	0,067	0,061	0,067	0,067
04	0,052	0,059	0,060	0,055	0,061	0,059	0,055	0,063	0,058
05	0,076	0,080	0,080	0,073	0,080	0,076	0,076	0,083	0,081
06	0,053	0,071	0,087	0,051	0,072	0,077	0,050	0,072	0,077
07	0,063	0,068	0,067	0,063	0,067	0,067	0,062	0,070	0,067
08	0,066	0,062	0,072	0,069	0,064	0,073	0,072	0,064	0,073
09	0,058	0,068	0,072	0,058	0,072	0,069	0,059	0,073	0,073
10	0,070	0,063	0,073	0,073	0,066	0,073	0,077	0,065	0,072
11	0,050	0,054	0,056	0,050	0,054	0,056	0,050	0,054	0,056
12	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---	-,---
13	0,054	0,058	0,059	0,054	0,058	0,060	0,056	0,059	0,062
14	0,062	0,065	0,069	0,062	0,068	0,068	0,060	0,068	0,071
15	-,---	-,---	0,072	0,065	0,063	0,065	0,077	0,065	0,069
16	0,061	0,069	0,073	0,064	0,071	0,072	0,062	0,075	0,072
17	0,060	0,062	0,063	0,062	0,058	0,060	0,065	0,067	0,059
18	0,052	0,085	0,079	0,053	0,081	0,081	0,054	0,083	0,081
19	0,052	-,---	0,062	0,052	0,062	0,067	0,059	0,063	0,067

Heparin + EDTA Plasmen (Extinktion):

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
02	0,058	0,063	0,063	0,057	0,067	0,067	-,---	0,065	0,066
03	0,063	0,067	0,067	0,063	0,067	0,067	0,063	0,068	0,067
04	0,058	0,065	0,065	0,062	0,064	0,063	0,063	0,064	0,063
05	0,079	0,078	0,083	0,071	0,083	0,086	0,083	0,083	0,086
06	0,069	0,079	0,083	0,065	0,077	0,086	-,---	0,077	0,085
07	0,057	0,068	0,062	0,058	0,063	0,066	0,057	0,066	0,065
08	0,055	0,061	0,068	0,059	0,063	0,064	0,065	0,064	0,063
09	0,063	0,074	0,075	0,065	0,078	0,073	0,069	-,---	0,072
10	0,061	0,068	0,075	0,066	0,068	0,075	0,067	0,072	-,---
11	0,055	0,060	0,063	0,056	0,062	0,063	0,056	0,063	0,062
12	0,070	0,073	0,078	0,086	0,078	0,078	0,095	0,079	0,074
13	0,052	0,058	0,058	0,056	0,059	0,060	0,055	0,058	0,060
14	0,062	0,062	0,065	0,060	0,063	0,065	0,059	0,064	0,066
15	0,063	0,067	0,069	0,064	0,071	0,070	0,065	0,068	0,070
16	0,058	0,067	0,070	0,061	0,070	0,069	0,062	0,069	0,071
17	0,066	0,064	0,063	0,069	0,062	0,063	0,070	-,---	-,---
18	0,063	0,091	0,094	0,061	0,104	0,104	0,061	0,096	0,101

7) Zink

(µg/dl):

Pat. Nr.	venös				arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	24h po	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
01	65	67	79	--	54	65	59	77	70	66
02	72	81	68	--	68	79	80	--	76	73
03	75	64	69	--	65	64	70	69	72	68
04	68	71	72	--	74	64	75	79	92	77
05	71	84	66	--	74	82	80	85	95	87
06	66	80	79	--	65	79	86	77	87	86
07	81	84	83	--	83	86	85	82	92	89
08	84	67	83	--	84	72	86	90	78	83
09	39	74	--	--	62	54	54	42	62	57
10	62	37	48	--	62	38	95	94	59	86
11	48	81	43	40	40	57	40	71	43	62
12	43	44	83	49	47	101	95	--	98	50
13	60	83	86	--	69	74	65	57	64	73
14	72	37	39	--	49	81	86	68	--	45
15	55	51	32	51	56	57	40	59	63	68
16	57	65	60	54	57	90	71	37	76	63
17	80	72	80	62	83	82	91	47	102	90
18	61	97	103	69	71	83	82	74	80	98

8) Magnesium

(mg/dl):

Pat. Nr.	venös				arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	24h po	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
01	1,67	1,35	1,49	-,--	1,63	1,52	1,53	-,--	1,62	1,7
02	1,61	1,41	1,52	-,--	1,38	1,41	1,5	-,--	1,88	1,7
03	1,46	1,71	1,69	-,--	1,47	1,65	1,66	1,5	1,82	1,68
04	1,41	1,57	1,05	-,--	1,78	1,57	1,61	1,72	3,69	2,03
05	1,57	1,51	1,57	-,--	1,26	1,47	1,59	1,53	1,96	1,64
06	1,45	2,98	2,62	-,--	0,79	1,77	2,89	1,5	5,85	2,72
07	1,43	1,44	1,54	-,--	1,64	1,29	1,44	1,37	1,72	1,44
08	-,--	-,--	-,--	-,--	-,--	-,--	-,--	-,--	-,--	-,--
09	1,09	1,06	1,08	-,--	1,09	1,66	1,69	1,45	1,86	1,76
10	1,95	1,61	1,92	-,--	1,33	1,72	1,19	1,41	1,1	1,33
11	0,98	1,34	1,3	1,31	1,58	1,93	2,17	1,15	2,52	1,32
12	1,69	1,66	1,13	2,38	1,8	1,1	1,07	-,--	1,3	1,63
13	1,04	1,27	1,24	1,52	1,08	1,25	1,98	1,2	1,55	1,27
14	1,04	1,78	1,65	-,--	1,57	1,11	1,16	1,71	1,33	1,65
15	1,8	1,91	1,92	1,2	1,84	1,77	1,87	1,89	1,39	1,18
16	1,67	1,05	3,65	1,4	1,44	0,94	1,43	1,72	1,69	1,47
17	1,31	1,53	1,38	1,45	1,24	1,37	1,35	1,3	1,97	1,4
18	1,17	1,34	1,31	1,56	1,12	1,49	1,4	1,11	1,47	1,38

9) Calcium

(mg/dl):

Pat. Nr.	venös				arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	24h po	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
01	10,	9,7	9,3	-,-	10,4	9,3	10,0	9,7	9,1	8,9
02	9,1	8,9	9,1	-,-	8,6	9,1	9,2	-,-	8,7	8,9
03	8,5	7,9	7,8	-,-	8,8	7,9	7,3	7,8	7,5	7,5
04	7,8	7,8	7,9	-,-	7,8	7,9	7,9	7,9	7,1	7,7
05	9,9	9,7	7,9	-,-	9,7	9,7	10,3	10,5	8,1	8,2
06	8,3	10,6	9,2	-,-	9,1	9,9	10,	10,1	10,5	9,2
07	9,7	8,9	9,1	-,-	9,8	8,7	8,7	7,9	7,7	8,3
08	9,6	10,6	9,5	-,-	9,2	10,3	9,3	8,4	9,9	9,5
09	9,6	8,6	8,9	-,-	9,3	10,9	10,1	9,6	7,5	10,6
10	8,0	9,2	8,7	-,-	9,3	9,7	8,3	7,7	9,3	9,3
11	9,4	9,4	8,8	8,1	9,2	8,3	8,4	11,4	8,0	8,6
12	8,7	8,3	9,3	8,0	8,7	8,7	8,8	-,-	8,0	9,0
13	9,3	8,1	7,7	8,2	9,5	7,9	9,4	10,8	7,6	8,6
14	8,8	9,1	7,8	-,-	8,4	8,1	9,8	8,9	7,8	8,3
15	8,9	9,8	8,7	8,9	10,7	7,8	8,0	10,8	7,4	8,2
16	10,4	8,5	8,2	8,3	9,5	8,0	7,2	9,4	9,7	9,1
17	9,7	10,3	9,3	8,6	9,8	8,9	8,7	10,2	8,3	9,0
18	10,9	8,4	8,0	7,7	10,1	9,2	8,7	9,3	8,0	8,5

10) Acetacetat

(µmol/l):

Pat. Nr.	venös Beginn	venös Ende	venös nach	arteriell Beginn	arteriell Ende	arteriell nach	coronarvenös Beginn	coronarvenös Ende	coronarvenös nach
01	19,93	45,64	60,33	20,98	22,03	47,21	16,79	20,46	19,41
02	27,04	60,92	68,12	31,49	58,65	62,07	-,--	41,89	27,36
03	44,96	26,14	20,39	63,77	25,00	25,09	43,29	20,91	26,14
04	137,76	244,21	318,83	250,99	245,77	281,78	181,07	163,85	118,97
05	66,04	66,56	59,49	69,16	73,32	62,10	72,28	52,52	39,14
06	83,49	90,80	66,27	82,45	83,49	63,14	102,28	64,18	39,14
07	39,14	100,71	64,70	46,96	94,97	66,27	52,18	57,40	34,96
08	99,32	244,64	171,46	84,68	236,80	91,48	77,36	139,05	168,84
09	69,74	133,48	146,01	73,55	128,03	126,40	50,67	85,54	47,94
10	33,45	29,80	45,48	38,16	43,39	46,00	38,16	21,95	25,09
11	11,46	8,33	10,94	4,69	4,69	11,46	12,50	6,25	8,86
12	36,59	67,43	64,30	42,34	66,91	67,96	20,91	31,36	26,14
13	67,15	67,15	51,41	82,36	50,88	60,33	93,37	43,54	24,13
14	140,06	185,17	230,81	141,11	179,93	220,32	132,72	120,13	115,41
15	15,21	14,16	10,49	15,21	12,07	11,02	18,88	13,11	9,44
16	59,28	146,36	107,01	-,--	123,80	87,60	43,02	84,96	65,57
17	18,26	-,--	15,65	18,26	26,61	34,44	11,48	8,35	4,17
18	46,96	45,92	48,01	56,36	41,22	49,57	46,44	30,79	38,09
19	48,61	41,30	42,34	49,14	42,86	46,52	36,07	41,30	28,75

11) ß-Hydroxybutyrat

(µmol/l)

Pat. Nr.	venös Beginn	venös Ende	venös nach	arteriell Beginn	arteriell Ende	arteriell nach	coronarvenös Beginn	coronarvenös Ende	coronarvenös nach
02	65,00	76,93	90,48	59,89	77,86	86,89	-,--	93,10	66,09
03	131,21	113,43	95,66	196,02	113,55	78,41	143,27	87,82	69,00
04	369,96	401,80	482,15	540,08	365,79	486,85	473,81	263,52	283,87
05	168,47	118,55	92,88	159,11	121,15	86,10	166,91	109,71	62,62
06	203,51	183,16	163,85	169,07	184,20	169,59	257,25	150,80	118,45
07	103,32	169,59	213,42	134,63	178,46	229,60	114,80	134,63	136,19
08	169,89	271,82	263,98	156,82	286,98	192,89	171,98	254,57	269,73
09	130,76	142,74	116,05	143,83	141,65	138,38	103,52	128,03	81,72
10	82,07	68,48	84,68	90,43	77,36	77,89	97,75	62,73	63,77
11	35,94	34,90	39,07	50,01	38,03	41,15	45,84	32,82	23,96
12	73,18	117,61	104,55	84,16	109,77	70,05	47,05	94,09	44,59
14	582,28	624,24	563,92	555,52	578,60	546,61	556,49	503,07	484,71
15	66,62	72,39	68,19	59,80	74,49	56,65	73,44	62,95	52,42
16	174,68	387,66	372,45	-,--	321,56	382,94	151,08	278,78	235,35
17	63,66	-,--	104,36	78,79	68,88	84,53	64,70	58,44	55,31
18	172,20	108,54	69,40	173,76	97,58	64,18	167,50	77,23	45,92
19	129,11	118,66	89,39	125,46	101,93	94,61	96,71	83,64	73,18

12) Lactat

(mmol/l)

Pat. Nr.	venös			arteriell			coronarvenös		
	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach	Beginn	Ende	nach
08	3,28	0,98	1,46	2,54	1,15	2,81	1,05	2,63	1,57
09	2,20	1,25	1,16	2,19	1,38	1,53	1,67	1,99	1,81
10	4,57	3,64	3,27	3,84	3,84	3,86	3,20	4,74	4,93
11	1,45	4,27	3,65	2,07	3,57	4,27	1,43	4,00	3,20
12	3,53	2,19	2,16	1,97	2,25	2,30	1,68	2,19	3,04
13	2,38	4,56	4,48	2,57	4,53	4,43	2,49	4,90	4,19
14	2,92	3,31	2,58	3,45	3,16	3,03	2,64	3,18	3,68
15	2,75	3,16	3,54	2,64	3,04	3,19	2,76	3,22	3,36
16	1,05	1,25	1,57	2,01	1,44	1,62	1,18	1,89	1,95
17	2,01	3,14	2,58	1,72	3,04	2,72	1,78	2,55	2,72
18	2,55	3,54	3,95	2,46	4,15	4,58	2,91	4,44	3,93
19	2,29	1,88	2,05	2,52	1,82	2,07	2,09	2,16	2,56

Meine akademische Ausbildung verdanke ich:

W. Adam, J. Apitz, M. Arnold, E. Aulerhorn, F. Bachmann, R. Bähr, E. Bayer, H.-CH. Benöhr, P. Berg, E. Betz, H. Bichler, J. Bierich, E. Biniek, W. Bleifeld, A. Bohle, K. Botzenhart, W. Braun, E. Breitmaier, H. Breuninger, U. Breyer-Pfaff, G. Clauberg, J. Dichgans, W. Dölle, B. Domres, U. Drews, H.-E. Eichfuß, M. Eggstein, H. Feneis, U. Feine, H. Fischbach, H. Fischer, H. Frahm, H.-P. Frischbier, W. Frommhold, H.V. Gärtner, G. Gauglitz, J. Gekeler, H.-J. Gerth, W. Graumann, H. Greten, R. Haasis, G. Häfelinger, H. Hagenmaier, K. Hammacher, M. Hanack, K. Heinkel, W. Heller, V. Hempel, V. Herzau, H. Hirsch, W. Hoffmann, H.-E. Hoffmeister, G. Höhne, D.K. Hossfeld, R. Jacob, K. Jahnke, G. Jung, H. Junger, E. Kallee, G. Kieninger, R. Klapdor, Ch. Kleesen, G. Klose, L. Koslowski, E. Kraas, D. Krug, D. Kummer, H. Krüger, U. Kunze, E. Lindner, H. Liebich, I.P. Lorenz, H. Machleidt, H. Malchow, H. Mau, H. Mauser, K. Mayer, H. Menzel, E. Müller, K. Müller-Wieland, H. Narr, T. Nasemann, D. Niethammer, D. Oelkrug, P. Ostendorf, C. Pape, H. Pauschmann, G. Pausewang, J. Peiffer, E. Pfaff, D. Plester, V. Probst, G. Rassner, H. Remmer, A. Rieker, R. Rössler, W. Rüdorff, M. Runge, G. Schaude, G.-A. Schlosser, A.E. Schindler, W. Schneider, H. Schomerus, R. Schorer, H. Schott, H.W. Schreiber, F.F. Seelig, F. Seif, G. Seifert, L. Seipel, W. Seybold-Epting, M. Siess, D. Sperlich, H.-E. Stegner, H. Stegmann, E. Steinbach, J. Strähle, H. Straub, M. Strohm, E. Stumpp, H. Suhr, J. Tamm, H.J. Thiel, K. Thomsen, V. Tilsner, G. Trams, W. Voelter, E. Voigt, H.D. Waller, S. Weller, G. Weitzel, K. Wilms, W. Zeil

LEBENSLAUF

Am 24. Oktober 1952 wurde ich, Dietrich Gulba, als Sohn des Kaufmanns Christoph Gulba und seiner Ehefrau Gisela, geb. Herrmann, in Mosbach geboren, wo ich ab Ostern 1959 die Pestalozzi-Grundschule, ab Ostern 1960 die Lohrtal-schule besuchte. Ab Ostern 1963 besuchte ich das Gymnasium; zunächst in Ettenheim, ab Sommer 1963 das Zinzendorf-Gymnasium in Königsfeld wo ich am 25. Juni 1971 das Abitur ablegte.

Mit dem WS 1971/72 nahm ich an der Universität Tübingen das Studium der Chemie auf. Am 24. April 1974 legte ich das Vordiplom ab. Nach der mündlichen Diplomprüfung im Februar 1977 fertigte ich unter Anleitung von Prof. Dr. E. Bayer meine Diplomarbeit mit dem Thema 'Versuche zur Synthese eines Modelles der P-450 Monooxygenase' an. Der Abschluß des Studiums der Chemie erfolgte am 30. November 1977 mit dem Diplom.

Im WS 1977/78 nahm ich das Studium der Medizin auf. Am 20. März 1979 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Im WS 1981/82 wechselte ich dann an die Universität Hamburg, wo ich am 19. April 1983 das ärztliche Staatsexamen bestand.

Von Januar 1980 bis Juli 1982 arbeitete ich im Labor der Chirurgischen Universitätsklinik unter Anleitung von Prof. Dr. W. Heller an dem experimentellen Teil meiner Dissertation 'Zur Pathophysiologie des extrakorporalen Kreislaufs'.

Seit dem 19. September 1980 bin ich mit der Diplomchemikerin Dr. Gisela Beyendorff-Gulba verheiratet.